

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



**OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO CON
ALENDRONATO EN OSTEOPOROSIS**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Esther Álvarez Rodríguez

Bajo la dirección del doctor
Carlos Lozano Tonkin

Madrid, 2008

- **ISBN: 978-84-692-3667-3**

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina

OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO
CON ALENDRONATO EN
OSTEOPOROSIS

Memoria presentada para optar al grado de Doctor en Medicina por:

ESTHER ÁLVAREZ RODRÍGUEZ

Madrid, 2008

TESIS DOCTORAL

**OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO CON ALENDRONATO EN
OSTEOPOROSIS**

Esta memoria ha sido presentada para optar al grado de Doctor en Medicina por
D^a **Esther Álvarez Rodríguez** , Licenciada en Medicina y Cirugía, y ha sido
realizada bajo la dirección del **Dr. D^o Carlos Lozano Tonkin** , Catedrático
Emérito de la Universidad Complutense de Madrid.

A Juan, Sol, Diego y Rubén

Todo lo que se ignora, se desprecia

Antonio Machado

El corazón es un niño: espera lo que desea

Proverbio ruso

AGRADECIMIENTOS

El estudio que aquí se presenta es fruto de mucha dedicación, mucho tesón y sobre todo mucha ilusión. Sin ella no hubiera salido adelante un trabajo que comenzó como una pequeña idea y se materializó en un gran proyecto.

Este trabajo de investigación nació desde la experiencia en el campo de las osteopatías de su director, el **Dr. Carlos Lozano Tonkin**, y fue recogido de manera ilusionada por la mente de una residente de medicina interna con ganas de aportar algo novedoso. Es a él al que debo agradecer sobre todo la confianza depositada en mí y, por supuesto, el descubrimiento que para mí ha significado la exploración de un área de conocimiento interesantísima como es la fisiopatología del hueso.

No obstante, también han existido otras personas que han resultado fundamentales para que esta tesis llegara a buen puerto. Mi más sincero agradecimiento a:

- La **Dra. M^a Teresa García Benayas**, por su ayuda sincera y desinteresada, su valioso tiempo y su tesón, su amor al trabajo, su visión clara y sencilla de las cosas, por animarme siempre, pero sobre todo, por demostrarme que el esfuerzo enfocado hacia los demás enriquece mucho más a las personas que las palabras vacías. Por enseñarme a enfrentarme a una pantalla llena de números y por sus críticas.
- **Marian López Orive, Montse Neira** y **Cristina Fernández**, por su ayuda en el análisis estadístico y por sus ideas.
- Mis **profesores** durante la carrera y mis “**jefes**” durante mi residencia, por enseñarme a ser médico, no sólo en lo teórico sino también en la prudencia, el buen hacer y en el respeto al hombre enfermo. Por hacerme entender la medicina como un medio y no como un fin, y al médico como una persona cultivada en la filosofía del hombre y no sólo en su fisonomía.
- Las personas con las que he trabajado codo con codo, tanto en el Hospital Clínico como en el Severo Ochoa, por convertirse en amigos y estar ahí en lo bueno y en lo malo. Por dejarme aprender de ellos. Especialmente a mi “par”, **Raquel Torres**, por su serenidad, su confianza y su apoyo para realizar este trabajo. Por esos ratos de desahogo en los peores momentos.

- **Mis amigos** ajenos a la medicina, por preguntar y escuchar.
- **Mis padres** , por convertirme en lo que soy, por enseñarme el valor de la responsabilidad y el deseo de procurar hacer siempre el máximo. Porque seguramente por su culpa sea médico. Por su tiempo de guardería, sin él no habría podido desarrollar este trabajo. Por su paciencia y porque siempre estarán ahí. Por formar mi familia y por sus sacrificios .
- **Mi hermana y hermanos**, por ser parte de lo que soy.
- **Mis hijos** , por hacer que cada cosa cobre la importancia que se merece y por el tiempo que les he robado. Por sus risas.
- **Juan**, por tu apoyo, por tu amor y por cuidarme y hacerme feliz. Por enseñarme a relativizar las cosas menos importantes. Por conseguir que sea una persona mejor. Por apoyarme en esto.

ÍNDICE

	<i>página</i>
1.- Introducción	13
1.1.- La osteoporosis	14
1.1.1.- Definición de osteoporosis	15
1.1.2.- Clasificación de las osteoporosis	15
1.1.3.- Epidemiología y factores de riesgo para el desarrollo de osteoporosis	16
1.1.4.- Impacto socio-económico de la osteoporosis	17
1.1.5.- Diagnóstico de la osteoporosis	19
1.1.6.- Tratamiento de la osteoporosis	23
1.1.6.1.- Terapia hormonal sustitutiva	23
1.1.6.2.- Bifosfonatos	24
1.1.6.3.- Raloxifeno	24
1.1.6.4.- Calcitonina	24
1.1.6.5.- Teriparatida	24
1.1.6.6.- Ranelato de estroncio	25
1.2.- El alendronato sódico trihidrato	26
1.2.1.- Farmacocinética	26
1.2.2.- Cómo actúa el alendronato a nivel molecular	26
1.2.3.- Consecuencias microscópicas, macroscópicas y densitométricas de la actuación del alendronato en el hueso	28
1.2.4.- Efecto del alendronato sobre los marcadores de remodelación ósea	29
1.2.5.- Efecto del alendronato en la reducción del riesgo de fracturas	30
1.2.6.- Dosis de alendronato, pautas e interrupciones	31
1.2.7.- Seguridad y efectos secundarios del alendronato	32
1.2.8.- Comparación del alendronato con otros bifosfonatos	33
1.2.9.- Uso en combinación con otros fármacos	33
1.3.- Justificación del estudio	34
2.- Objetivos	35
3.- Metodología y diseño	37
3.1.- Diseño del estudio	38

3.2.-	Ámbito del estudio	38
3.3.-	Población de estudio	38
3.4.-	Duración	39
3.5.-	Permisos	39
3.6.-	Material y métodos	39
3.7.-	Tratamiento	41
3.8.-	Análisis	44
4.-	Resultados	45
4.1.-	Estadísticos de la muestra total	46
4.2.-	Estadísticos por grupos	52
4.2.1.-	Grupo 1	54
4.2.2.-	Grupo 2	56
4.2.3.-	Grupo 3	59
4.2.4.-	Grupo 4	62
4.2.5.-	Grupo 5	65
4.2.6.-	Grupo 6	68
4.2.7.-	Grupo 7	70
4.2.8.-	Grupo 8	72
5.-	Discusión	75
6.-	Conclusiones	86
7.-	Bibliografía	90
8.-	Apéndices	100

TABLAS

Tabla 1. Coste del tratamiento farmacológico de la osteoporosis.

Tabla 2. Marcadores de remodelado óseo.

Tabla 3. Intervenciones preventivas no farmacológicas y grado de recomendación.

Tabla 4. Determinaciones analíticas.

Tabla 5. Resultados densitométricos y de marcadores de remodelado de la muestra total.

Tabla 6. Análisis multivariante del grupo 1 con respecto a los demás.

Tabla 7. Resultados densitométricos y de marcadores de remodelado del grupo 1 .

Tabla 8. Resultados densitométricos y de marcadores de remodelado del grupo 2.

Tabla 9. Resultados densitométricos y de marcadores de remodelado del grupo 3.

Tabla 10. Resultados densitométricos y de marcadores de remodelado del grupo 4.

Tabla 11. Resultados densitométricos y de marcadores de remodelado del grupo 5.

Tabla 12. Resultados densitométricos y de marcadores de remodelado del grupo 6.

Tabla 13. Resultados densitométricos y de marcadores de remodelado del grupo 7.

Tabla 14. Resultados densitométricos y de marcadores de remodelado del grupo 8.

FIGURAS

Figura 1. Riesgo de mortalidad tras fracturas vertebrales.

Figura 2. Calidad de vida tras fracturas vertebrales.

Figura 3. Incidencia de fracturas según la edad.

Figura 4. Predicción del riesgo de fractura.

Figura 5. Estructura del alendronato.

Figura 6. Diseño del estudio.

Figura 7. Variación en porcentaje de la DMO en los tres territorios.

Figura 8. Valores densitométricos de la muestra total.

Figura 9. Marcadores de remodelado óseo de la muestra total.

Figura 10. Marcadores de remodelado óseo de la muestra total y por grupos .

Figura 11. Valores densitométricos del grupo 1.

Figura 12. Valores densitométricos del grupo 2.

Figura 13. Valores densitométricos del grupo 3.

Figura 14. Valores densitométricos del grupo 4.

Figura 15. Valores densitométricos del grupo 5.

Figura 16. Valores densitométricos del grupo 6.

Figura 17. Valores densitométricos del grupo 7.

Figura 18. Valores densitométricos del grupo 8.

ABREVIATURAS

ALN alendronato sódico trihidrato

BAP fosfatasa alcalina ósea

CT cadera total

CL columna lumbar

CF cuello femoral

CTx telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo 1

DPD deoxipiridolina

DMO densidad mineral ósea

FA fosfatasa alcalina total

HP hidroxiprolina

MO masa ósea

NTx telopéptido aminoterminal del colágeno tipo 1

OC osteocalcina

PINP propéptido aminoterminal del procolágeno tipo 1

1.- INTRODUCCIÓN

1.1.- La osteoporosis

La osteoporosis es una enfermedad generalizada del hueso caracterizada por una resistencia ósea comprometida que conlleva un aumento del riesgo de fractura. Se trata de un problema de salud prioritario y muy prevalente en nuestra sociedad. Es una patología que se relaciona habitualmente con la edad y, por consiguiente, se encuentra en pleno ascenso en la actualidad. Su manifestación clínica es la fractura ósea. Es ahí donde radica la importancia de esta enfermedad, ya que esas fracturas son las responsables de una notable pérdida de la calidad de vida e incluso de un aumento de la mortalidad como ha sido demostrado en diversos estudios¹⁻⁵. La osteoporosis y sus fracturas además implican un gran impacto económico, no sólo derivado de los gastos directos que conlleva su tratamiento sino también de sus repercusiones sociales. El objetivo que el clínico persigue en la osteoporosis consiste en identificar a los pacientes que tienen riesgo de padecer esta enfermedad y prevenir mediante su intervención la aparición de estas fracturas.

El riesgo de fracturas depende, entre otras cosas, de las cualidades que posea el hueso. Entre ellas se encuentra la masa ósea (MO), parámetro cuantificable mediante diferentes técnicas. Existe una relación inversa entre el riesgo de fractura y la MO, de forma que aquel aumenta conforme disminuye la densidad mineral ósea (DMO), por lo que uno de los objetivos del tratamiento será aumentar esa DMO o al menos evitar la pérdida fisiológica de la misma que se produce con la edad o con enfermedades predisponentes o con los efectos secundarios de algunos fármacos.

Sin embargo no todos los pacientes con osteoporosis medida por densitometría se fracturan, luego el objetivo del tratamiento de la osteoporosis no debe ser sólo el aumento de la DMO. ¿Cuáles son los factores que hacen que unos pacientes con osteoporosis se fracturen más que otros?. La complejidad de la unidad ósea como entidad dinámica en continuo recambio hace que existan numerosas variables que influyen en que un hueso osteopórotico pueda romperse. El problema radica en que, pese a los avances experimentados, los métodos diagnósticos con los que actualmente contamos no alcanzan a informarnos más que de unas características específicas del hueso y su metabolismo, con las que podemos únicamente inferir el riesgo de fractura. Lo que sí parece aceptarse unánimemente es que un esqueleto osteoporótico que ya se

ha fracturado una vez, tiene mayores probabilidades de volver a hacerlo. De hecho en el estudio de Black et al ⁶ se concluye que las mujeres con fracturas vertebrales multiplican su riesgo de desarrollar nuevas fracturas vertebrales por cinco y duplican el riesgo de presentar una fractura de cadera en un futuro. Aún así, el desarrollo de nuevas fracturas osteoporóticas en mujeres que ya se han fracturado alguna vez sí puede modificarse con los tratamientos actuales, aunque aún nos quede mucho por conocer.

1.1.1.- Definición de osteoporosis.

El hueso es un tejido dinámico que está en continua formación y destrucción durante toda la vida. A este proceso se le denomina remodelado óseo y en él intervienen células como los osteoblastos y los osteoclastos y numerosas moléculas como hormonas y factores locales. En la osteoporosis se rompe el equilibrio que existe entre la formación y la destrucción del hueso, predominando esta última por un aumento de la actividad osteoclástica mediada por distintos factores.

Tradicionalmente el concepto de osteoporosis ha tenido un carácter cuantitativo al referirnos a ella como una disminución de la masa ósea. Sin embargo, se ha observado que no sólo la masa ósea es clave en el desarrollo de fracturas sino que la estructura del hueso (orientación espacial de las trabéculas, mineralización de las mismas, etc.) también es importante.

Nace así el concepto de “calidad ósea” como un aspecto cualitativo necesario y que, en la década de los 90, entra a formar parte de la definición: *la osteoporosis es una enfermedad sistémica caracterizada por una masa ósea baja y un deterioro de la microarquitectura esquelética, lo que conlleva un aumento de la fragilidad ósea y del riesgo de fractura*. La definición adquiere un aspecto clínico al relacionarla con las fracturas, que no son más que la consecuencia de la enfermedad.

No obstante, nuevamente se han ido conociendo otros determinantes que influyen en el desarrollo de fracturas junto con la masa ósea baja y las alteraciones microestructurales del hueso, como son por ejemplo la edad y la presencia de fracturas previas. Por eso y en un nuevo consenso actualmente se considera a la osteoporosis como un *trastorno generalizado del esqueleto caracterizado por una resistencia ósea comprometida que conlleva un aumento del riesgo de fractura* ⁷.

1.1.2.- Clasificación de las osteoporosis.

La osteoporosis puede ser primaria o secundaria a trastornos endocrinos, digestivos, hematológicos, del tejido conjuntivo, déficit de nutrientes, inmovilizaciones prolongadas o el uso de fármacos, entre los que destacan por su frecuencia los corticoesteroides.

La osteoporosis primaria es la que se produce por causa desconocida y se clasifica en varios tipos en función de la edad:

- Osteoporosis tipo I o postmenopáusica: es la que se produce por una aceleración de la pérdida de MO con el déficit de estrógenos de la menopausia. Se asocia sobre todo a fracturas vertebrales y de muñeca denominadas de Colles.
- Osteoporosis tipo II: se produce en el hombre y la mujer de edad avanzada, y se asocia a fracturas de cadera.
- Osteoporosis juvenil: ocurre entre los 7 y los 16 años y suele tener una evolución favorable, ya que remite y regresa de forma espontánea.
- Osteoporosis del varón adulto: se desconoce su etiología en la mayoría de los casos aunque podría relacionarse con un cierto hipogonadismo. Al igual que en la osteoporosis postmenopáusica, son las vértebras las primeras en afectarse.

Con mucho son las dos primeras las de más frecuente aparición, por lo que en la mayoría de los casos se hace abstracción de las otras dos al hablar de osteoporosis.

1.1.3.- Epidemiología y factores de riesgo para el desarrollo de osteoporosis.

La MO de una persona depende de la diferencia entre el pico de MO alcanzado en la juventud y las pérdidas que se producen durante su vida. Los factores de riesgo que favorecen la pérdida de MO son la edad, los factores genéticos, la actividad física, la nutrición y el consumo de alcohol, los antecedentes familiares y los factores relacionados con las osteoporosis secundarias. Recientemente se ha estudiado la prevalencia de estos factores de riesgo de osteoporosis y de fracturas osteoporóticas en mujeres mayores de 65 años, concluyendo que el 56,3% de ellas tenía al menos un factor de riesgo aparte de la edad ⁹.

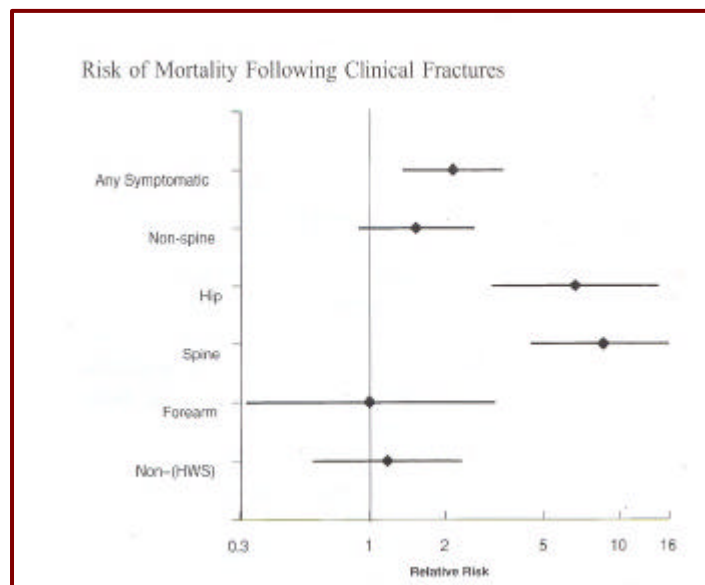
La osteoporosis y las fracturas secundarias a la misma constituyen una enfermedad cuya prevalencia en el sexo femenino es mayor que la de las enfermedades cardíacas, cerebrovasculares y el cáncer de mama. Según un estudio realizado en España, se estima que un 12,73% (IC del 95% de 10,92 -14,54%) de la población femenina tiene

osteoporosis densitométrica en columna lumbar o en cuello de fémur. La incidencia global de la enfermedad aumenta con la edad estableciéndose que en la mujeres españolas por encima de 50 años (edad menopáusica) el 26,07% tiene osteoporosis en al menos una de esas dos zonas (22,8% en columna lumbar y 9,1% en cuello femoral) ⁸.

1.1.4.- Impacto socio-económico de la osteoporosis.

El impacto clínico y económico de la osteoporosis depende fundamentalmente de su principal complicación: las fracturas. Éstas conllevan un aumento de la morbimortalidad y una clara reducción en la calidad de vida del sujeto que las padece y su aparición implica una mayor demanda y utilización de los servicios sanitarios. Se ha comprobado que la mortalidad aumenta tanto en las mujeres con fracturas de cadera como en las que han sufrido fracturas vertebrales (figura 1) ¹⁰. En el estudio de Vestergaard et al ¹¹ en el que se hace un seguimiento a casi 170.000 personas con fractura de cadera durante más de 20 años, se concluye que no sólo existe un exceso del riesgo de mortalidad en estos sujetos, sino que ésta se encuentra ligada a la fractura en sí y no a una posible comorbilidad previa. El riesgo añadido de mortalidad es del 19% en el primer año postfractura y del 1,8% en los años sucesivos.

Figura 1. Riesgo de mortalidad tras fracturas.
(tomado de Cauley JA et al. Osteoporosis Int 2000;11:556-61)



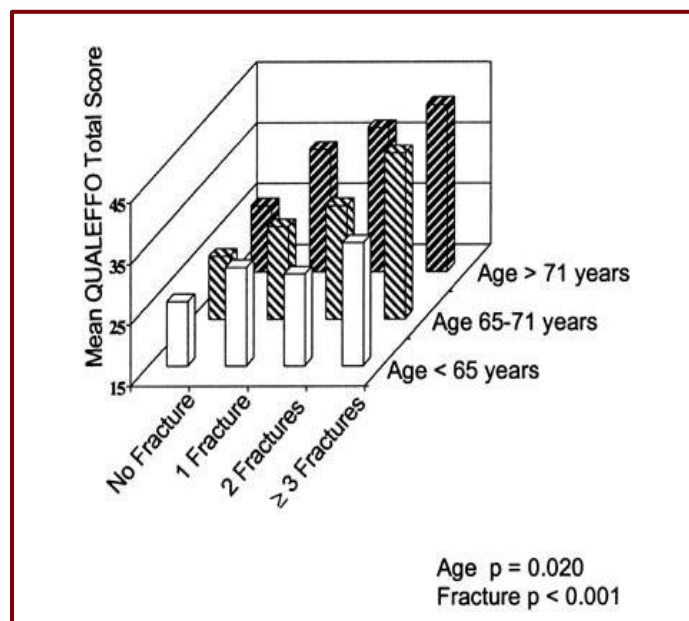
Debido al envejecimiento gradual de la población, se ha previsto que en los próximos 50 años la incidencia de fracturas de cadera aumente un 135% y el de las fracturas vertebrales un 57%. De ahí que el impacto socio-económico derivado de esta enfermedad vaya a ser cada vez más importante y a tener en cuenta para el presente y para el futuro.

Con respecto al impacto social de las fracturas vertebrales, no sólo producen dolor e incapacidad, sino también cifosis, disminución de la talla y alteración de la capacidad pulmonar. Por su parte, las fracturas de cadera además de dolor e incapacidad funcional suelen ser causa de hospitalización. Producen un alto grado de dependencia con inseguridad para la deambulaci3n, miedo a nuevas fracturas y, en ocasiones, depresi3n y abandono social.

Es m3s, la *calidad de vida* en aquellos sujetos con fracturas secundarias a osteoporosis no se recuperar3 despu3s en las fracturas vertebrales y de cadera ^{12,13} (figura 2).

Figura 2. Calidad de vida tras fracturas vertebrales.

(tomado de Oleksik A et al J Bone Miner Res 2000;15:1384-92)



Desde el punto de vista econ3mico, la osteoporosis genera un importante gasto secundario a la utilizaci3n de los servicios sanitarios, tales como las hospitalizaciones y rehabilitaci3n posterior a las fracturas, el uso de f3rmacos y el condicionamiento de la calidad de vida, por el lucro cesante y un posible fallecimiento prematuro. Se ha estudiado que el coste que se deriva de la atenci3n en los servicios de urgencias, los ingresos hospitalarios, el tratamiento de las complicaciones y la rehabilitaci3n

(excluyendo el gasto de la medicación) asciende en el caso de la fractura de cadera a 6.335,88 € y en el de la fractura vertebral a 1.974,99 € sin incluir una incidental vertebroplastia ¹⁴.

La repercusión económica directa del tratamiento farmacológico de la osteoporosis, se ha calculado para los distintos medicamentos por año y caso, y se detalla en la siguiente tabla (tabla 1):

Tabla 1. Coste del tratamiento farmacológico de la osteoporosis.

Fármacos	Importe en euros en 2001
Alendronato	551,32 € ó 371,54 € (genérico)
Risedronato	502,27 €
Etidronato	35,82 €
Calcitonina	1.135,46 €
Raloxifeno	448,71 €
Ranelato de estroncio	644,05 €
Teriparatida	5.204,66 €
Añadiendo alrededor de 70 € al año en calcio y vitamina D	

Teniendo en cuenta el elevado precio de estos tratamientos, cabe plantearse si lo que Hart et al ¹⁴ calculan como costes para evitar una fractura de cadera después de 10 años de tratamiento (entre 54.134 y 84.287 € para el risedronato y entre 67.853 y 173.748 € para el alendronato) o una fractura vertebral es o no coste-efectivo en términos económicos; y si su administración a la totalidad de la población es coste-efectiva. En caso negativo, habría que tratar de seleccionar aquella población con osteoporosis y más probabilidad de desarrollar fracturas y que por tanto se beneficiarían más de estas intervenciones; y por otro lado cuáles serían las pautas de tratamiento más eficaces (continuas, intermitentes,...).

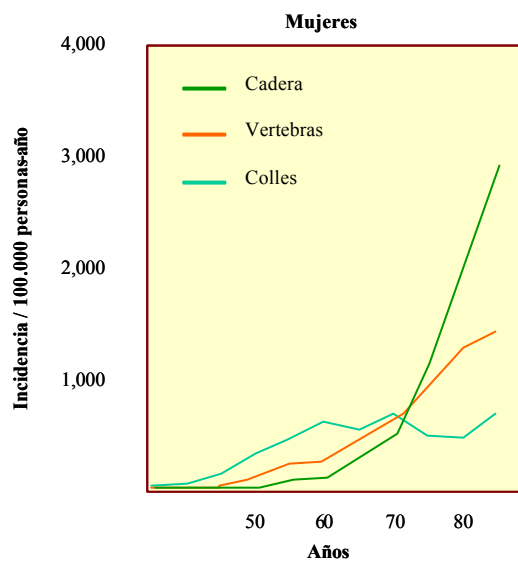
1.1.5.- Diagnóstico de la osteoporosis.

La osteoporosis clínicamente es una enfermedad silente que sólo se manifiesta en forma de fracturas si éstas aparecen. Son fracturas típicamente osteoporóticas las que se producen sin traumatismo aparente o tras un trauma mínimo. Se suelen localizar en

cuerpos vertebrales, cadera o antebrazo distal, con menos frecuencia en costillas y húmero. En la osteoporosis postmenopáusica, las fracturas que primero aparecen son las vertebrales ya que son lugares donde predomina el hueso trabecular. Cabe reseñar que sólo una de cada tres fracturas vertebrales son sintomáticas por lo que muchas veces pasan desapercibidas. Es ya a partir de los 70 años cuando las fracturas de cadera aumentan considerablemente su incidencia en las mujeres ¹⁵.

Figura 3. Incidencia de fracturas según la edad.

(adaptado de Melton LJ, Riggs BL (eds) 1995)



Se diagnostica osteoporosis ante la existencia de una MO baja determinada por métodos densitométricos o ante la aparición de una fractura sin antecedente traumático o con un traumatismo mínimo. Los métodos densitométricos miden la MO de manera indirecta y se fundamentan en la alteración que produce el tejido óseo mineralizado sobre agentes físicos. De entre todas las técnicas indirectas existentes para la valoración de la MO, la **densitometría radiológica de doble energía (DXA)** se ha convertido en el patrón oro para calcular la DMO. La densitometría de doble energía utiliza rayos X de dos niveles de energía para dibujar y medir el contenido mineral óseo de la columna lumbar o del fémur, que son las zonas habitualmente valoradas. Los tejidos blandos que rodean el área de interés no se tienen en cuenta y sólo se plasman y miden los huesos. Los resultados se relacionan después con los valores de su población de control, con respecto al pico de masa ósea de la población joven (*T score*) y con respecto a su grupo de edad y sexo (*Z score*). En ambos casos se transforma el valor de la DMO en desviaciones estándar respecto al valor medio poblacional.

De acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se considera que existe osteoporosis con una T score de $-2,5$ desviaciones estándar (DS) o menor, mientras que las puntuaciones T que se encuentren entre $-2,5$ y -1 DS se consideran osteopenia. Son valores normales los que presentan una T score mayor de -1 DS.

Un densitómetro habitualmente utilizado es el Hologic QDR -1000. Para medir la zona lumbar el paciente ha de estar en decúbito supino con las piernas elevadas y apoyadas en la tabla supletoria, formando un ángulo entre el fémur y la rodilla de 45° (apéndice 1). Se coloca el brazo del escáner por encima del área a medir. En el caso de la cadera y el cuello femoral, el paciente únicamente ha de estar en decúbito supino con los pies colocados hacia dentro (apéndice 2).

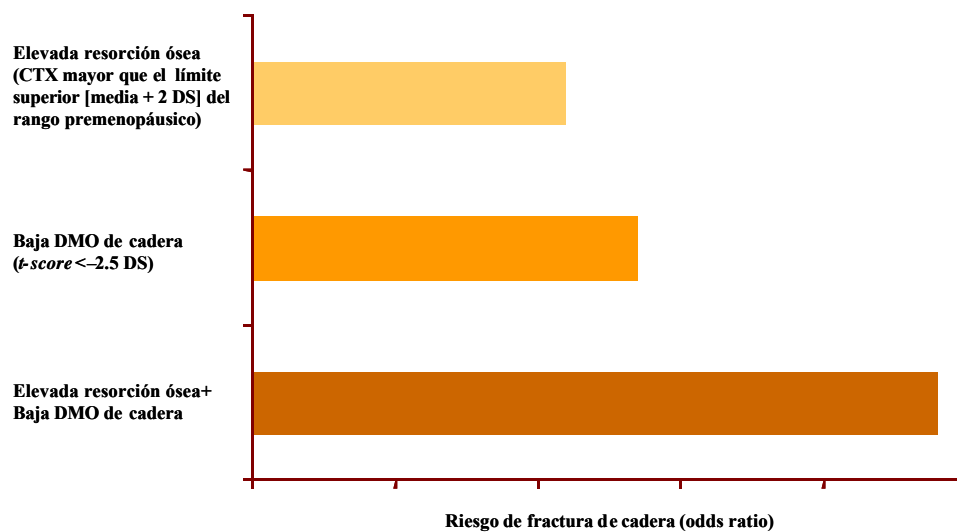
Los **marcadores de remodelado óseo** son enzimas liberadas por los osteoblastos y por los osteoclastos y fragmentos de colágeno óseo generados en la resorción de la matriz ósea (tabla 2). No se pueden utilizar ni para diagnosticar osteoporosis ni para hacer una estimación de la MO. Reflejan el estado puntual del remodelado óseo y de la actividad de la unidad ósea. Tienen además gran variabilidad individual y biológica.

Tabla 2. Marcadores de remodelado óseo.

Marcadores de formación	Marcadores de resorción
Fosfatasa alcalina total	Calcio urinario
Fosfatasa alcalina ósea	Hidroxiprolina
Osteocalcina	Fosfatasa ácida resistente al tartrato
Propéptido carboxiterminal del procolágeno tipo 1	Piridinolina
Propéptido aminoterminal del procolágeno tipo 1	Deoxipiridinolina
Osteocalcina no totalmente carboxilada	Telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo 1
	b-Crosslaps
	a-Crosslaps
	Telopéptido aminoterminal del colágeno tipo 1
	Glucósidos de hidroxilisina
	Sialoproteína ósea

Existen estudios que documentan una elevación de los marcadores de resorción ósea en pacientes con osteoporosis. Sin embargo queda por determinar si el hecho anterior tiene un valor predictivo positivo sobre el riesgo de fractura en un paciente concreto. Garnero et al.^{16,22} lo afirman y apuntan que la combinación de una DMO baja con el incremento de ciertos marcadores se traduciría en un aumento del riesgo de fractura vertebral y no vertebral.

Figura 4. Predicción del riesgo de fractura.
(adaptado de Garnero P et al. J Bone Miner Res 1996;11:1531-8)



Más adelante veremos que en el trabajo que aquí presentamos se han recogido en cada paciente las determinaciones de *Fosfatasa alcalina total* (FA) en suero entre los marcadores de formación, y los marcadores de resorción urinarios ajustados según la excreción de creatinina, *Hidroxiprolina* (HP) y *Deoxipiridolina* (DPD).

- Se conocen cinco orígenes distintos para la fosfatasa alcalina total: hepático, renal, intestinal, placentario y óseo. Con una función hepática normal, es un marcador sencillo y barato pero con una baja sensibilidad y especificidad.
- La hidroxiprolina proviene de la degradación del colágeno óseo pero su determinación también se ve influida por la absorción de productos ricos en colágeno.
- La deoxipiridolina procede de los puentes piridolínicos del colágeno siendo de origen óseo fundamentalmente al no absorberse con la dieta, por lo que presenta una magnífica correlación con el aumento de la resorción ósea¹⁷.

El tratamiento con bifosfonatos y en concreto en el trabajo que nos ocupa con alendronato, reduce los marcadores de remodelado óseo. Estas modificaciones podrían incluso utilizarse para monitorizar la respuesta temprana al tratamiento con este fármaco¹⁸⁻²¹.

1.1.6.- Tratamiento de la osteoporosis.

El objetivo del tratamiento de la osteoporosis no es aumentar la DMO, sino en primer lugar evitar el riesgo de fractura y en segundo lugar conseguir que la calidad del hueso sea óptima. Para la prevención de las fracturas, podemos actuar además sobre los factores de riesgo corregibles y evitar en la medida de lo posible las circunstancias que predisponen a las caídas.

Las medidas no farmacológicas recomendables son el ejercicio, el abandono del tabaco y el aumento de la ingestión de calcio (tabla 3)²³.

Tabla 3. Intervenciones preventivas no farmacológicas y grado de recomendación.

Intervenciones	DMO	Fractura vertebral	Fractura de fémur
Ejercicio físico	A	B o C	B
Suplementos de calcio (\pm vitamina D)	A	B o C	B o C
Calcio dietético	B o C	B o C	B o C
Cese de fumar	B o C	B o C	B o C
Reducción del consumo de alcohol	D	D	B o C
Protectores de cadera	-	-	A

Entre las medidas farmacológicas para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusia destacan la terapia hormonal sustitutiva, los bifosfonatos, el raloxifeno, la calcitonina, los derivados de la hormona paratiroidea y el ranelato de estroncio.

1.1.6.1.- La terapia hormonal sustitutiva en la mujer postmenopáusia reduce la incidencia de fracturas de cadera, existiendo menos evidencia de que reduzca también las fracturas vertebrales, que son las que suelen presentarse en los primeros

años de la menopausia. Por otro lado, induce un aumento del riesgo de aparición de cáncer de mama y de enfermedad tromboembólica por lo que su uso se reserva para el control de los síntomas climatéricos en la postmenopausia inmediata ²⁴.

1.1.6.2.- Los **bifosfonatos**, en especial el alendronato y el risedronato, son fármacos de primera línea para el tratamiento de la osteoporosis. Actúan mediante la inhibición de la actividad osteoclástica disminuyendo así el riesgo de fractura vertebral y de fémur ²⁵. Los primeros en aparecer fueron el etidronato y el clodronato que inhiben la ATPasa del osteoclasto. A continuación se incluyeron los bifosfonatos nitrogenados (alendronato, ibandronato, pamidronato, risedronato, zoledronato), más potentes y que interrumpen la acción de la farnesildifosfato sintasa, enzima necesaria para el funcionamiento de la GTPasa del osteoclasto. La posibilidad de que la inhibición de la resorción ósea contribuyera a que el hueso perdiera resistencia por la acumulación de microfracturas que no se reparan se planteó como efecto secundario, sin embargo no hay evidencia clínica sobre este aspecto y de hecho las dosis habituales no anulan por completo la renovación ósea.

1.1.6.3.- El **raloxifeno** es un modulador selectivo del receptor estrogénico que disminuye el riesgo de cáncer de mama pero que aumenta el de enfermedad tromboembólica. Incrementa la masa ósea vertebral y femoral siendo eficaz en la prevención de fracturas vertebrales ²³.

1.1.6.4.- La **calcitonina** inhibe de manera reversible los osteoclastos y tiene un efecto analgésico comprobado sobre la fractura vertebral. La heterogeneidad de los estudios existentes impide llegar a resultados concluyentes pero parece aumentar ligeramente la MO lumbar y disminuir las fracturas vertebrales. Actualmente y dada la eficacia comprobada de otros fármacos, no es un tratamiento de primera elección.

1.1.6.5.- La **hormona paratiroidea** (PTH) recientemente aprobada y la **teriparatida** (un fragmento de la misma) son los únicos fármacos osteoformadores con los que contamos. Esta hormona se ha considerado tradicionalmente como “destructora” de hueso, tal y como ocurre en el hiperparatiroidismo. Este efecto resortivo del hueso está en relación con la exposición continua del esqueleto a este agente. Su administración terapéutica a en pulsos intermitentes deriva,

paradójicamente, en una actividad osteoformadora, reduciendo la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales ^{23,25}.

1.1.6.6.- El ranelato de estroncio tiene una acción doble ya que aumenta la formación de hueso y a la vez disminuye su resorción. Consigue pues aumentar la DMO y reducir el riesgo de fractura vertebral hasta en un 49% ²⁶ (datos similares a los obtenidos con los bifosfonatos) y de fractura no vertebral en un 16% ²⁷ (a la altura del risedronato y por debajo del alendronato ²⁸). El aumento de la DMO en columna lumbar es superior al conseguido con los bifosfonatos y el raloxifeno, y similar al de la teriparatida. Los marcadores de resorción ósea disminuyen y los de formación aumentan, aunque su mecanismo de acción no está aún bien explicado.

1.2.- ALENDRONATO sódico trihidrato (ALN)

El alendronato sódico trihidrato (ALN) es un aminobifosfonato que inhibe la resorción ósea osteoclástica sin efecto directo sobre la formación ósea. No afecta al reclutamiento ni a la fijación de los osteoclastos. Existen en España dos presentaciones farmacéuticas: la de 70 mg que se administra en una sola dosis semanal y la de 10 mg diarios. Sus efectos son similares en cuanto a ganancia de masa ósea y efectos secundarios pero la comodidad de administración es lógicamente mayor con la pauta semanal ^{29,30}.

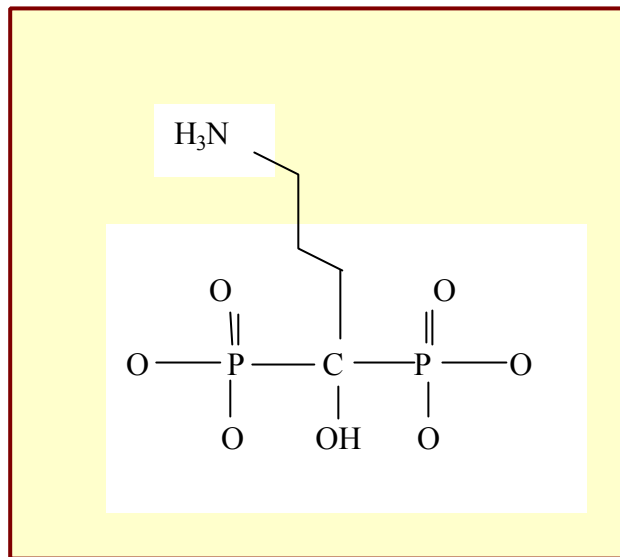
1.2.1.- Farmacocinética. ²⁹

Tiene una absorción digestiva muy baja por lo que es necesario su administración en ayunas para mejorar su biodisponibilidad. De hecho se recomienda que se tome en ayunas con 200 ml de agua y no se ingiera nada hasta al menos 30 minutos después. Además, para evitar efectos adversos esofágicos, han de evitar el decúbito durante esos 30 minutos. Se distribuye por los tejidos blandos y luego pasa preferentemente al hueso y a la orina. Se fija a proteínas plasmáticas. No se metaboliza y se excreta vía renal. El fármaco se queda en el hueso durante grandes períodos. Se estima una semivida en el hombre de unos 10 años ³¹, liberándose desde el esqueleto. Parece que su efecto en la resorción ósea se puede prolongar hasta 5 años después de su suspensión ³².

1.2.2.- Cómo actúa el alendronato a nivel molecular.

El ALN es un análogo estructural del pirofosfato en el que el oxígeno central ha sido sustituido por un carbono (figura 5). Esta estructura es la responsable de su baja absorción intestinal y de su casi nula penetración en la mayoría de las células del organismo ³¹. Se une a la hidroxiapatita del hueso, principalmente a la expuesta en las áreas de resorción. El grupo hidroxilo (OH) que posee unido de forma covalente al núcleo hace que aumente su afinidad y fijación por el hueso, precisando menores dosis que otros bifosfonatos. Además contiene un radical nitrogenado responsable de su eficacia y su potencia que interviene en la inhibición de la actividad del osteoclasto.

Figura 5. Estructura del alendronato.



Los osteoclastos que son atraídos al área de resorción recogen el ALN que allí se había fijado. Dentro del osteoclasto, el ALN inhibe la farnesildifosfato sintasa, enzima necesaria para el funcionamiento de la GTPasa que participa en el funcionamiento del citoesqueleto de la célula y las vesículas intracelulares. De esta manera impide que se formen las prolongaciones de la membrana del osteoclasto típicas del borde en cepillo para la resorción ósea y se inactiva al propio osteoclasto. Con concentraciones elevadas del bifosfonato o con una exposición prolongada al fármaco, la célula podría sufrir además apoptosis, aunque no es el mecanismo fundamental de acción de los bifosfonatos nitrogenados. Con la inhibición del osteoclasto, el osteoblasto tiene “vía libre” para la formación de tejido óseo nuevo dejando bifosfonato incorporado en el interior de la nueva matriz de mineralización. De esta forma, y en sucesivos remodelados, podría volver a surgir y realizar su función.

El ALN podría además intervenir en la remodelación ósea a través de la denominada vía RANK que rige la interacción entre osteoblastos y osteoclastos. RANK es un receptor de membrana del osteoclasto que produce la diferenciación y funcionamiento del mismo cuando se une al llamado RANK-ligando producido por los osteoblastos. Además, existe un receptor soluble para ese RANK-ligando que impediría esta acción, la osteoprotegerina (OPG). Se está estudiando si el aumento de OPG durante el primer año de tratamiento con ALN podría correlacionarse con la ganancia en densidad mineral ósea (DMO)³³.

Con respecto a la mineralización del hueso, ésta aumenta al emplear el ALN. Esto confiere al tejido óseo mayor tolerancia al estrés ²⁰ y la mineralización alcanza los niveles normales premenopáusicos pero sin crear una hipermineralización que haría del hueso un órgano más quebradizo y menos resistente.

1.2.3.- Consecuencias microscópicas, macroscópicas y densitométricas de la actuación del ALN en el hueso.

La osteoporosis es una enfermedad del hueso caracterizada por una resistencia ósea comprometida. Ésta última depende de la DMO y de la calidad del hueso.

El ALN actúa a ambos niveles. Por un lado, al inhibir la actividad del osteoclasto y la resorción ósea, aumenta la densidad del hueso. Los incrementos de la MO producen grandes aumentos de la resistencia ³⁴ y una reducción del riesgo de fracturas ³⁵⁻³⁷. Sin embargo, incluso los pacientes que toman ALN y su DMO no se ve aumentada, se benefician del efecto antirresortivo del fármaco ya que también disminuyen el riesgo de fractura ³⁸.

El tratamiento con ALN mejora la DMO medida por densitometría sobre todo en zonas con mayor tasa de hueso trabecular (columna y trocánter) siendo la ganancia menos llamativa en zonas con más hueso cortical (cuello femoral, antebrazo). Además este efecto es mayor con mayores dosis del fármaco y mayor tiempo de tratamiento ³⁹⁻⁴¹. Por otro lado, conforme pasa el tiempo, la ganancia en masa ósea va siendo menor que al principio del tratamiento, siendo los incrementos mayores en los tres primeros años ⁴⁰.

Microscópicamente, el hueso osteoporótico presenta mayor porosidad cortical y pérdida de trabéculas. El ALN aumenta la mineralización uniforme de esas trabéculas y reduce esa porosidad ⁴² actuando así también sobre la microarquitectura ósea.

En cuanto a esa *calidad del hueso* que se “forma” con ALN, en un ensayo clínico realizado por Chavassieux et al ⁴³ en el que se realizaron biopsias óseas a 231 mujeres postmenopáusicas a los 24 y 36 meses de tomar ALN o placebo, se confirmó que la mineralización con el bifosfonato era normal y que la resorción ósea disminuía aumentando entonces la DMO. Además también se ha analizado mediante tomografía computerizada tridimensional la calidad del hueso formado con el fármaco, viendo que aumentaba el volumen del mismo y la anchura de las trabéculas mientras disminuía el espacio intertrabecular en las pacientes tratadas con ALN vs placebo ⁴⁴.

1.2.4.- Efecto del ALN sobre los marcadores de remodelación ósea.

Los marcadores de remodelado óseo que parecen más fiables a la hora de monitorizar el tratamiento con ALN son el telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo 1 (CTx) urinario, el “formador” propéptido aminoterminal del procolágeno tipo 1 (PINP) y, más recientemente, el TRACP5b plasmático⁴⁵. En los diversos estudios también se han utilizado otros marcadores de resorción como el telopéptido aminoterminal del colágeno tipo 1 (NTx) urinario, la hidroxiprolina (HP) y la deoxipiridolina (DPD), y de formación como la fosfatasa alcalina ósea (BAP) y total y la osteocalcina (OC).

Los fármacos que producen los mayores incrementos en la DMO, entre ellos el ALN, tienden a producir los mayores descensos en los marcadores de resorción, y la mayor reducción del riesgo de fractura³⁵.

En aquellos estudios con un mayor período de seguimiento en tratamiento con ALN, los marcadores de resorción ósea, fundamentalmente el NTx urinario, se reducen rápidamente al inicio para luego permanecer estables dentro de un rango premenopáusico mientras se mantiene el tratamiento con ALN. Al interrumpir éste, el NTx aumenta en el plazo de un año, aunque se mantiene por debajo de las cifras previas al inicio del tratamiento⁴¹. Al retirar el fármaco, parece que también se produce un aumento en la BAP⁴⁰.

La utilidad de estos marcadores en la práctica clínica es controvertida. No sirven ni para diagnosticar osteoporosis ni para hacer una estimación de la MO y únicamente reflejan el estado puntual del remodelado óseo. Los niveles basales y las modificaciones en los primeros seis meses del NTx, la BAP y la OC, siendo menos útil la DPD, podrían predecir cuál va a ser la respuesta ulterior (hasta tres años después) en cuanto a ganancia de MO medida por densitometría^{20,46}.

Por otra parte, el ALN parece más eficaz en los huesos con un elevado remodelado⁴⁷.

De hecho, la determinación de los niveles del PINP en mujeres osteoporóticas y no osteoporóticas antes de comenzar el tratamiento con ALN, demostró que las que tenían cifras más altas del marcador de formación desarrollaban menor riesgo de fracturas no vertebrales a los tres años que las que tenían niveles más bajos antes de comenzar el tratamiento. Se obtuvieron resultados similares con la BAP pretratamiento pero no se alcanzó la significación estadística. No se confirmaron los mismos resultados para las fracturas vertebrales.

Teóricamente, el tratamiento con ALN, al disminuir la resorción ósea, debería disminuir los marcadores de resorción y, si acaso, aumentar los de formación; sin embargo determinados estudios demuestran que los marcadores de formación también se reducen junto con los de resorción, unos en mayor medida que otros.

Por eso actualmente y pendientes aún de resultados de nuevos estudios, todavía los marcadores de remodelado óseo constituyen una herramienta más que puede ayudar al clínico en la toma de decisiones pero siempre acompañándose de otras determinaciones y no de manera individualizada.

1.2.5.- Efecto del ALN en la reducción del riesgo de fracturas.

La efectividad del ALN en la reducción de las fracturas parece avalada por distintos estudios ^{34,39,48-51}. Es un parámetro difícil de cuantificar ya que, para ello, los estudios deben tener un tamaño muestral adecuado, un seguimiento suficientemente prolongado, una tasa de abandonos reducida y además estar diseñados específicamente para analizar este aspecto ⁵². Por eso, en la mayoría de los ensayos, se utiliza la DMO medida por densitometría o la reducción de los marcadores de resorción como los parámetros objetivos que nos indican que se reducirá el número de fracturas.

Parece existir una mayor evidencia cuantificada de que el ALN reduce las fracturas vertebrales, aunque también reduce las no vertebrales. En el meta-análisis de Arboleya et al ⁵³ se demuestra que el ALN reduce el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y, en concreto, de cadera, en mujeres postmenopáusicas con baja DMO. El meta-análisis de Cranney et al ³⁹ va más allá ya que afirma, después de revisar los ensayos con ALN, que este fármaco reduce las fracturas vertebrales no sólo en el tratamiento de mujeres con osteoporosis sino en las que lo toman como prevención de la enfermedad. Sin embargo, y aunque queda claro que reduce también el riesgo de fracturas no vertebrales por encima de otros fármacos, sugiere que esta reducción en fracturas no vertebrales es menor en las pacientes con mayor DMO. De esta manera puede cuestionarse la indicación del fármaco en poblaciones con bajo riesgo de fracturas. De hecho parece que es más importante la DMO a la hora de reducir el riesgo de fractura que la propia edad de la paciente, siendo el ALN más efectivo en mujeres con *T score* en cuello femoral menor o igual a $-2,5$ DS que en mujeres con *T score* mayor o igual a $-2,0$ DS ⁵⁴.

El meta-análisis de Boonen⁵⁵ se centró en las fracturas no vertebrales y también concluyó que el ALN es eficaz en la reducción del riesgo de las mismas. De hecho, en la reducción del riesgo de fractura de cadera, los bifosfonatos disminuyen esa posibilidad en comparación con el placebo en al menos un 30%⁵⁶. Y en concreto, el ALN reduce el riesgo de fractura de cadera en un 45% en mujeres con *T score* menor de -2,0 DS y en un 55% en mujeres con osteoporosis según los criterios de la OMS (*T score* menor de -2,5 DS)⁵⁷.

1.2.6.- Dosis de ALN, pautas e interrupciones.

Se han realizado estudios de hasta 10 años de tratamiento con ALN. Parece existir un mantenimiento parcial del efecto del fármaco tras su retirada, al acumularse en el hueso. De ahí que el estudio de las consecuencias de su suspensión sea de gran interés. A pesar de incluir mujeres postmenopáusicas que aún no padecían osteoporosis según la OMS, el estudio de Sambrook et al⁴⁰ resulta muy interesante ya que analiza los cambios en DMO y marcadores óseos a lo largo o de siete años con distintas pautas de dosificación del fármaco y su sustitución por placebo. Concluye que el tratamiento con ALN durante siete años aumenta la DMO en columna lumbar y en cadera total, evitando su pérdida y manteniéndola en cuello femoral. Sin embargo, las pacientes que recibieron placebo los dos últimos años experimentaron una pérdida significativa de DMO en cuello femoral, y las que no recibieron el fármaco los cuatro últimos años perdieron MO en todas las áreas. Además apunta que las dosis mayores de ALN son más beneficiosas en la prevención de la osteoporosis (aunque también es importante el período de tiempo que dure el tratamiento con ALN). Tonino et al⁵⁸ estudia tres grupos de mujeres que toman ALN 10 mg y 5 mg durante siete años y otras mujeres que reciben ALN los cinco primeros años y después placebo los dos últimos años. Observa un aumento de la DMO a lo largo de los siete años y la reducción de los marcadores de resorción en aquellas mujeres que reciben el tratamiento de forma continua, y de manera más acentuada en aquellas a las que corresponden dosis mayores. Sin embargo, las que comienzan con placebo, aunque mantienen DMO en columna y cadera, pierden DMO en otras zonas aunque no de manera acelerada. El estudio de mayor seguimiento publicado y derivado de extensiones de otros previos es el de Bone et al⁴¹ en el que se reclutan 994 mujeres que establecen en cuatro grupos aunque sólo terminan los diez años de seguimiento tres de ellos: uno que recibe ALN 5

mg, otro que recibe ALN 10 mg y otro que recibe 20 mg los tres primeros años, 5 mg los dos siguientes y placebo los cinco restantes. En cuanto a la DMO encuentra una ganancia del 13,7% en el grupo que toma 10 mg diarios y algo menor en el que toma 5mg. En el grupo placebo, la DMO no disminuye en esos cinco años de forma significativa en columna lumbar pero sí en cadera total, cuello femoral y antebrazo. Aún así, al final del estudio, la DMO de columna lumbar, trocánter y cadera total permanece por encima de los valores basales. En cuanto a los marcadores de resorción, disminuyen en las pacientes que reciben ALN de manera continua mientras que en las que interrumpen el tratamiento aumentan aunque sin llegar a los niveles basales. Las concentraciones de fosfatasa alcalina total no cambian.

1.2.7.- Seguridad y efectos secundarios del ALN.

Las reacciones adversas más frecuentes secundarias al ALN son las gastrointestinales tales como dolor abdominal, dispepsia, estreñimiento, diarrea, flatulencia, úlcera esofágica, hemorragia digestiva alta, disfagia, distensión abdominal y regurgitación ácida. También puede producir dolor musculoesquelético, reacciones cutáneas, cefalea, escleritis y uveítis raramente. Son infrecuentes las gastritis, esofagitis y úlceras esofágicas y excepcionales el desarrollo de estenosis esofágica o perforaciones gastrointestinales ²⁹.

Recientemente se han publicado casos de osteonecrosis de mandíbula atribuida a los tratamientos con ALN durante más de tres años y a altas dosis (como las que se dan en el cáncer metastático). También se ha relacionado con otros bifosfonatos como el pamidronato y el zoledronato, con una aparición más precoz ⁵⁹.

En un metanálisis de los ensayos realizados, el riesgo relativo de abandono del tratamiento por efectos secundarios fue de 1,15 (95% CI 0,93 -1,42), siendo la mayoría efectos adversos gastrointestinales ³⁹. Aunque también hay que recordar que muchos de esos estudios excluyen a las pacientes con comorbilidad y que pueden ser las más proclives a sufrir esos efectos adversos. En los ensayos más largos con el fármaco ^{40,41,58}, éste es bien tolerado incluso comparándolo con placebo.

En cuanto a la seguridad del fármaco en tratamientos prolongados, se ha especulado sobre su acumulación en el hueso podría llevar a una excesiva supresión de la remodelación ósea impidiendo de esa manera la reparación de pequeños desperfectos lo que aumentaría el riesgo de fractura. Sin embargo, la experiencia con ALN no confirma

esta teoría. El mecanismo de acción del ALN que sólo actúa en las áreas activas de resorción, parece conferir seguridad, ya respaldada en numerosos estudios bien diseñados y con una experiencia de hasta 10 años, y en los que el riesgo de fractura se ve disminuido ³¹.

1.2.8.- Comparación del ALN con otros bifosfonatos.

Los primeros bifosfonatos que aparecieron fueron el etidronato y el clodronato, ambos menos potentes y eficaces que los actuales bifosfonatos que incorporan nitrógeno a su molécula y que, en lugar de actuar inactivando ATPasas y produciendo la apoptosis del osteoclasto, lo hacen inhibiendo la farnesildifosfato sintasa.

Entre estos bifosfonatos los más estudiados son el ALN y el risedronato. Recientemente se ha comparado su eficacia antirresortiva ⁶⁰. Los dos son eficaces en el tratamiento de la osteoporosis pero parece que el ALN obtiene mayores ganancias en DMO y se acompaña de mayor descenso de marcadores de resorción en los 12 meses de seguimiento, produciendo ambos similares cifras de efectos secundarios gastrointestinales. En contrapartida, el risedronato disminuye el riesgo de fractura no vertebral y en concreto de cadera, de manera más acusada que el ALN en el primer año ⁶¹.

1.2.9.- Uso en combinación con otros fármacos.

No se recomienda el uso del ALN junto con otros fármacos para obtener mayor rendimiento terapéutico, excepto con los suplementos de calcio y vitamina D.

Con la inclusión de la teriparatida (PTH) como fármaco osteoformador dentro del arsenal terapéutico de la osteoporosis, se planteó la posibilidad de su combinación con el ALN al actuar por distintas vías. Pero no sólo no se obtuvo beneficio con la combinación sino que los efectos terapéuticos de la PTH se vieron disminuidos ^{62,63}. En cambio, se utiliza tras el tratamiento osteoformador con intención de mantener sus efectos.

1.3.- Justificación del estudio

Existen muchas dudas acerca del tratamiento de la osteoporosis, fundamentalmente en relación a la dosis, duración y composición de los regímenes terapéuticos.

El ALN es un fármaco seguro y eficaz en la terapia de la osteoporosis, con una amplia experiencia avalada por distintos estudios. Sin embargo, ¿debe mantenerse indefinidamente?. Se sabe por un lado que la administración mantenida de ALN produce un incremento de la DMO, disminución de los marcadores de resorción y reducción de fracturas⁴¹. Por otro lado la suspensión del tratamiento con ALN se acompaña de una disminución de su efecto en términos de ganancia de masa ósea y reducción de marcadores de resorción, aunque la DMO se mantiene por encima de los niveles pretratamiento y los marcadores de resorción, de la misma forma, por debajo de las cifras basales⁴¹. Es decir, parece que el efecto del ALN se mantiene en el tiempo a pesar de su suspensión. Además se sabe que el rendimiento del ALN en los tres primeros años de tratamiento es mayor⁴⁰, pero se desconoce el comportamiento que tendría éste en una hipotética reintroducción del tratamiento tras un período de “vacaciones terapéuticas”.

Por ello nos planteamos analizar la posibilidad de interrumpir el ALN tras ciertos períodos de tiempo, evitando la toma indefinida del fármaco y sus posibles efectos secundarios. Si se demostrara que esta nueva pauta de dosificación del fármaco fuera efectiva, un tratamiento intermitente con ALN frente a uno indefinido se acompañaría necesariamente de un beneficio económico que podría ser cuantificado en futuros estudios.

Así surge la realización de este estudio en mujeres con osteoporosis documentada, en el que programamos una serie de interrupciones del tratamiento con ALN en distintos momentos del seguimiento y, en algunos casos, su reintroducción.

2.- OBJETIVOS

1.- Describir los efectos del tratamiento con alendronato sódico en cuanto a densidad mineral ósea y de marcadores de resorción en una población de mujeres postmenopáusicas.

2.- Detectar si existe asociación entre los efectos del fármaco a nivel densitométrico y de aparición fracturas y la edad de las pacientes, su densidad mineral ósea antes de tomar el alendronato, la existencia de fracturas previas o los años totales de exposición al fármaco.

3.- Comprobar si el tratamiento continuado con alendronato mejora en términos densitométricos las pautas de tratamiento interrumpido parcial o totalmente a partir del tercer año.

3.- METODOLOGÍA Y DISEÑO

3.1.- Diseño del estudio.

Estudio cuasi -experimental, con aleatorización sistemática, abierto, con recogida de los datos de manera retrospectiva, sobre los efectos de distintas pautas de administración de alendronato (ALN) en mujeres con osteoporosis postmenopáusica tras un ciclo de tratamiento continuo con este fármaco.

3.2.- Ámbito del estudio.

El estudio fue realizado en la Consulta de Osteopatías del Hospital Clínico Universitario San Carlos de Madrid, que es atendida por un internista especializado en el campo del metabolismo mineral y óseo.

3.3.- Población de estudio.

Todas las mujeres que acudieron a la Consulta de Osteopatías del Hospital Clínico Universitario San Carlos durante el año 1998 incluidas en los siguientes criterios:

Criterios de inclusión

- Mujeres postmenopáusicas con osteoporosis primaria.
- Diagnóstico de osteoporosis según los criterios de osteoporosis de la OMS: densidad mineral ósea correspondiente a una *T score* menor de $-2,5$ en alguno de los siguientes territorios: columna lumbar (CL), cadera total (CT) o cuello femoral (CF).

Criterios de exclusión

- Sospecha de osteoporosis secundaria
 - Toma previa de corticoides o algún otro fármaco que pudiera ser considerado causa de osteoporosis.
 - Diagnóstico de enfermedades que pudieran considerarse causa de osteoporosis: enfermedades endocrinas, digestivas, hematológicas, del tejido conjuntivo o déficit de nutrientes.

- Inmovilizaciones prolongadas.
- Alteraciones basales de alguno de los siguientes parámetros analíticos: proteínas totales, calcio, fósforo, vitamina D, hormona paratiroidea (PTH), hormonas tiroideas, transaminasas y creatinina.
- Tratamiento previo con bifosfonatos.

No se excluyeron las pacientes que ya presentaran una fractura previa ni que hubieran recibido algún otro tipo de tratamiento para la osteoporosis .

3.4.- Duración.

Se realizó un seguimiento durante seis años desde el momento de la inclusión en el estudio.

3.5.- Permisos.

Se cumplió con la normativa internacional de experimentación en humanos. En el momento del inicio del estudio la legislación vigente no requería un informe del Comité de Ética.

Aún así existió al menos compromiso verbal de consentimiento entre las pacientes y el médico para su inclusión y seguimiento en el estudio.

3.6.- Material y métodos.

En la primera visita se realizaba historia clínica exhaustiva, exploración física completa incluyendo la talla, una densitometría ósea y las determinaciones analíticas que aparecen en la tabla 4.

Anualmente se realizaba una revisión donde se realizaba exploración física completa, densitometría ósea y todas las determinaciones analíticas de la primera visita, excluyendo vitamina D, PTH y hormonas tiroideas.

Tabla 4. Determinaciones analíticas.

Sanguíneas (<i>equipo empleado</i>)	Urinarias (<i>equipo empleado</i>)
Hemograma (<i>Coulter Gens (Izasa)</i>)	Calciuria (<i>Hitachi 747 (Roche), ADVIA 1650 (Bayer)</i>)
Velocidad de sedimentación globular (<i>VesMatic (Menarini)</i>)	Creatinina excretada (<i>Hitachi 747 (Roche), ADVIA 1650 (Bayer)</i>)
Tiempos de coagulación (<i>ACL futura (Izasa)</i>)	Hidroxiprolina (HP) (<i>Manual</i>)
Glucosa (<i>Hitachi 747 (Roche), ADVIA 1650 (Bayer)</i>)	Deoxipiridolina (DPD) (<i>Immolute 1000 (Dipesa)</i>)
Urea, creatinina (<i>Hitachi 747 (Roche), ADVIA 1650 (Bayer)</i>)	
Sodio, potasio, cloro (<i>Hitachi 747 (Roche), ADVIA 1650 (Bayer)</i>)	
Calcio, fósforo (<i>Hitachi 747 (Roche), ADVIA 1650 (Bayer)</i>)	
Ácido úrico (<i>Hitachi 747 (Roche), ADVIA 1650 (Bayer)</i>)	
Proteínas totales (<i>Hitachi 747 (Roche), ADVIA 1650 (Bayer)</i>)	
Colesterol total (<i>Hitachi 747 (Roche), ADVIA 1650 (Bayer)</i>)	
GOT, GPT, GGT (<i>Hitachi 747 (Roche), ADVIA 1650 (Bayer)</i>)	
Fosfatasa alcalina (<i>Hitachi 747 (Roche), ADVIA 1650 (Bayer)</i>)	
Bilirrubina total (<i>Hitachi 747 (Roche), ADVIA 1650 (Bayer)</i>)	
LDH (<i>Hitachi 747 (Roche), ADVIA 1650 (Bayer)</i>)	
Vitamina D (<i>Medicina nuclear</i>)	
Hormona paratiroidea (PTH) (<i>Medicina nuclear</i>)	
Hormonas tiroideas (<i>ADVIA Centauro (Bayer)</i>)	

La talla se determinó mediante un estadiómetro Holtain (Holtain Limited. Crymych, Dyfed) que poseía un rango de entre 60 y 210 cm.

La densitometría se realizaba con un densitómetro de doble energía (DXA) tipo Hologic 1000 y era evaluada por un experto. Las modificaciones densitométricas experimentadas durante la totalidad del estudio no influyeron en la modificación del tratamiento.

Ante una significativa pérdida de altura o aparición de síntomas compatibles con fractura vertebral se realizaba también radiografía de columna vertebral. Se consideraban como signos radiológicos de fractura vertebral: el acúñamiento y aplastamiento del cuerpo vertebral o la disminución en un 20% de la altura anterior, media o posterior del cuerpo vertebral (según las directrices internacionales). Se anotaban en la historia la aparición de fracturas nuevas si existiesen y si habían sido tras un trauma mínimo.

Posteriormente, para nuestro estudio se recogían los siguientes datos procedentes de la historia clínica:

- Edad
- Ingesta o no de calcio y/o vitamina D
- Talla
- Determinaciones sanguíneas: calcio (*valores normales entre 8,5 y 10,5 mg/dL*), fósforo (*valores normales entre 2,5 y 4,5 mg/dL*), proteínas totales (*valores normales entre 6,5 y 8,5 g/dL*), fosfatasa alcalina total (FA) (*valores normales entre 60 y 120 UI/L*).
- Determinaciones urinarias: Hidroxiprolina (HP) (*valores normales menores de 11 mg/L*) y Deoxipiridolina (DPD) (*valores normales entre 3,6 y 8,7 nM/mM*) ajustadas según la excreción de creatinina. Este segundo marcador de resorción no se realizaba aún cuando algunas de las pacientes iniciaron el estudio. Al ser un marcador bastante específico se añadió a nuestra recogida de datos en el momento en que el laboratorio lo permitió.
- Datos densitométricos: densidad mineral ósea (DMO) en CL, en CT y en CF expresados en g/cm^2 , junto con su puntuación *T score* correspondiente.
- Número de fracturas y localización si habían existido, con especial interés sobre fracturas típicamente osteoporóticas como las vertebrales, de cadera o de *Colles*.

3.7.- Tratamiento.

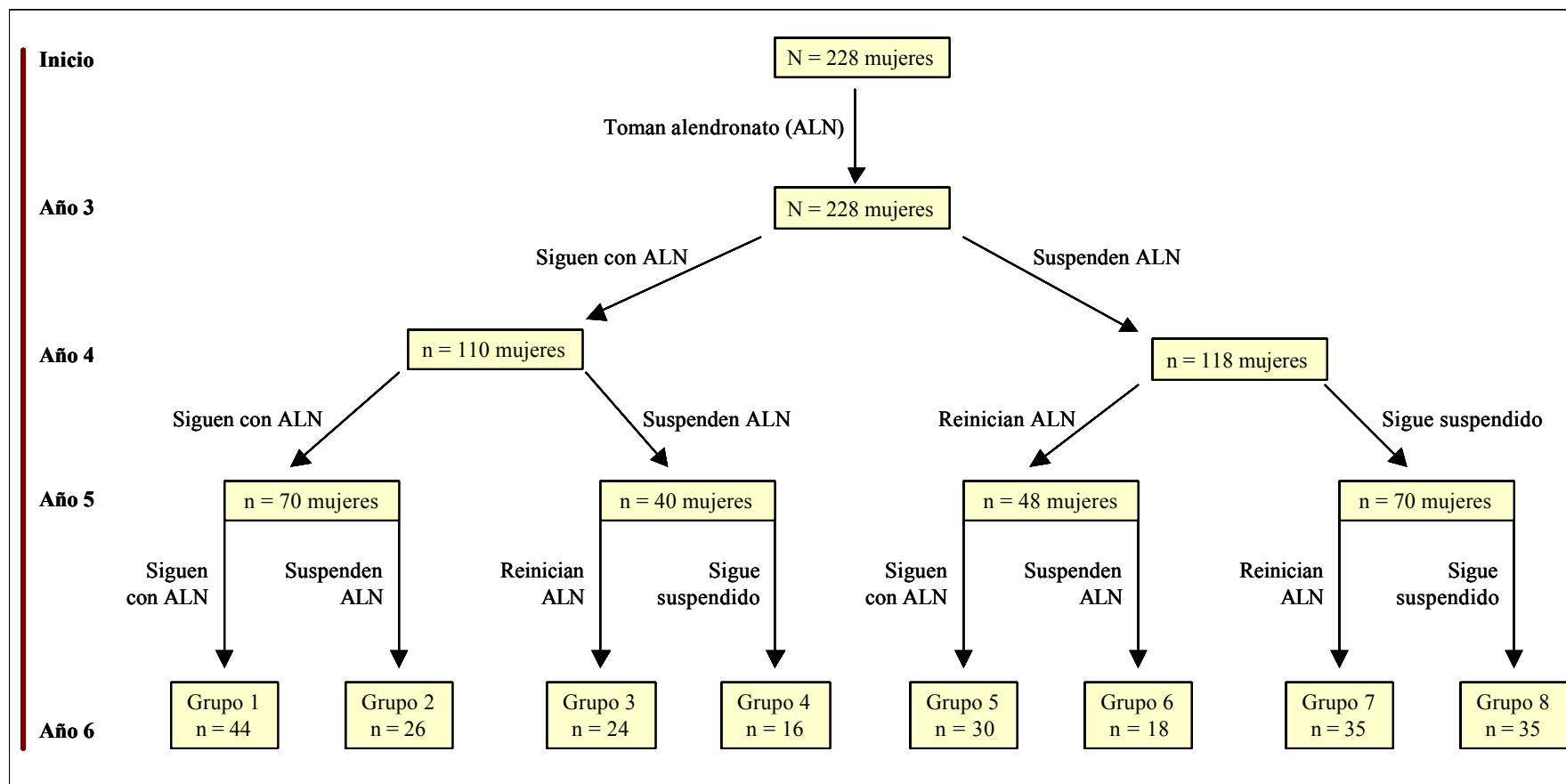
Todas las pacientes recibieron tratamiento con ALN en dosis única diaria de 10 mg durante los tres primeros años; a partir de entonces y tras la comercialización de la presentación semanal, pudieron optar por la dosis diaria de 10 mg o la semanal de 70 mg de alendronato sódico. Todas las mujeres ingirieron la medicación siguiendo la pauta aconsejada para su óptima absorción, es decir, en ayunas por la mañana con un vaso de agua, al menos 30 minutos antes de desayunar, y evitando la inclinación o el decúbito durante al menos 30 minutos para evitar la regurgitación y los posibles efectos secundarios esofágicos.

Trascurridos los tres primeros años de tratamiento común, se distribuía a las mujeres en distintos grupos aleatorizados con distintas pautas de tratamiento (figura 6):

- Grupo 1: las mujeres continuaban tomando alendronato los siguientes tres años hasta completar los seis años del estudio.
- Grupo 2: las pacientes incluidas suspendían el fármaco el sexto año, de manera que completaban cinco años de tratamiento ininterrumpido y descansaban el sexto año.
- Grupo 3: las pacientes seguían con alendronato el cuarto año, lo suspendían durante el quinto año y reiniciaban el tratamiento el sexto año.
- Grupo 4: las mujeres incluidas en este grupo seguían con alendronato el cuarto año, pero no lo tomaban ni el quinto ni el sexto año.
- Grupo 5: únicamente dejaban de tomar alendronato durante el cuarto año, lo reiniciaban el quinto año y proseguían durante el sexto año.
- Grupo 6: incluye a las mujeres que dejaban de tomar el fármaco durante el cuarto año, lo reiniciaban en el quinto año para volver a suspenderlo durante el sexto año de seguimiento.
- Grupo 7: lo forman las que suspendían la toma de alendronato los años cuarto y quinto y reiniciaban la medicación en el año sexto.
- Grupo 8: las pacientes suspendían la toma de alendronato al completar los tres primeros años de tratamiento.

Una vez evaluada la necesidad de tratamiento con suplementos de calcio y vitamina D, se decidió no tratar a aquellas mujeres con una ingesta adecuada para su edad de alimentos ricos en calcio, existencia de contraindicaciones al tratamiento o negativa de las mujeres a recibir dichos suplementos. Este suplemento farmacológico consistía en la dosis de calcio necesaria, ajustada según su ingesta, para llegar a los 1200 mg de calcio recomendados al día y a dosis de unas 400 UI de vitamina D habitualmente.

Figura 6. Diseño del estudio.



3.8.- Análisis.

Los valores recogidos se incorporaron a una base de datos Access y se exportaron para el análisis estadístico al programa SPSS 12.0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, EEUU).

Las variables cualitativas se resumen mediante frecuencias absolutas y porcentuales; las variables cuantitativas se expresan con las correspondientes medidas de tendencia central y sus estadísticos de dispersión asociados.

En el estudio longitudinal se calcularon las diferencias de las distintas variables a los tres y seis años con respecto al momento basal. Estas variables fueron la DMO en CL, CT y CF, los marcadores de resorción DPD, HP y FA, y el número de fracturas. Para comparar las variables cuantitativas se emplearon la prueba t-de Student y el test de Wilcoxon para muestras relacionadas, según las variables fueran paramétricas o no paramétricas, respectivamente. La comparación de variables cualitativas se realizó mediante la prueba de ji-cuadrado, con corrección de Yates o test exacto de Fisher cuando fueron necesarios.

Las técnicas estadísticas empleadas para la comparación de variables cuantitativas entre los distintos grupos, variaron en función del número de éstos. Cuando se trataba de dos variables se empleó la prueba t-de Student para muestras independientes y la U de Mann Whitney, según las variables siguieran o no una distribución normal, respectivamente.

Cuando se trataba de comparar más de dos grupos se empleó el análisis de la varianza (ANOVA) en las distribuciones normales y el test no paramétrico de Kruskal-Wallis en las que no lo eran.

Se realizó análisis multivariante a los tres y seis años. Se ajustó un modelo de regresión lineal múltiple, considerando como variable dependiente las diferencias porcentuales de la DMO de las tres localizaciones a los tres y seis años y un modelo de regresión logística definiendo como variable dependiente el desarrollo de una fractura nueva en el seguimiento. Como variables independientes se incluyeron aquellas que resultaron estadísticamente significativas en el análisis univariante y aquellas cuya inclusión pudiera tener relevancia desde el punto de vista clínico. Se estimaron los parámetros y su significación.

Se ha considerado como significativo un valor de $p < 0,05$.

4.- RESULTADOS

Se presentan en primer lugar los resultados que se refieren a la muestra total de mujeres. En segundo lugar, se dan los resultados por grupos haciendo referencia siempre a lo ocurrido en el grupo 1 que es el que hace un tratamiento con alendronato (ALN) de manera ininterrumpida.

4.1.- Estadísticos de la muestra total.

Se incluyeron 228 mujeres con una edad media de 58,7 \pm 7,7 años, siendo su distribución posterior en grupos homogénea con respecto a este parámetro. Recibieron suplementos de calcio el 96% de las pacientes y de vitamina D un 62%.

En el momento de la inclusión, un 13,15% de estas mujeres ya presentaban fracturas vertebrales en zona dorsal siendo menos prevalentes las fracturas lumbares (10,08%) y las fracturas de cadera (3,94%). Una vez transcurridos los tres años de tratamiento comunes, sólo 12 mujeres de nuestra muestra (5,26%) habían presentado alguna o varias fracturas nuevas (4 fracturas de cadera, 2 fracturas de muñeca, 3 fracturas de vértebra dorsal, 2 de vértebras lumbares y 5 fracturas en otras localizaciones, que hacen un total de 16 fracturas). Durante los tres últimos años del estudio, en el conjunto total de mujeres (sin aleatorizar por grupos), aparecieron 12 fracturas nuevas (1 de cadera, 1 de muñeca, 3 en vértebras dorsales, 3 en vértebras lumbares y 4 en otras localizaciones) (apéndice 3). Se calculó la tasa de incidencia de fracturas a lo largo del seguimiento en cada grupo; no se encontraron diferencias entre los mismos. Por otro lado se compararon las fracturas encontradas en los distintos grupos con las aparecidas durante el seguimiento en el grupo 1 mediante una razón de tasas; se registró un índice de fracturas superior al del grupo 1 en los grupos 4 y 5.

Se realizó un análisis multivariante con un modelo de regresión logística, considerando la aparición de fracturas durante el estudio como variable dependiente y, como variables independientes, la edad de las mujeres, el número de fracturas previas, el grupo de tratamiento y el incremento de DMO en las distintas localizaciones.

El factor “fractura previa” era el que más influía en tener nuevas fracturas por encima incluso del factor edad. Por otro lado, agrupando a las mujeres en cuatro rangos etarios equiparables en tamaño, eran las mayores de 65 años las que tenían diez veces más de riesgo de fractura independientemente de la ganancia de masa ósea (MO) o del tratamiento que hubieran seguido ($p=0,002$; OR: 11,3 IC 2,38 -53,6).

Con respecto a la DMO, se realizó estudio longitudinal y se comparó la DMO en los tres territorios analizados (CL, CT, CF) a los tres y a los seis años. Se registró un aumento significativo de la DMO en las tres localizaciones, tanto a los tres como a los seis años ($p<0,001$) (tabla 5 y figuras 7 y 8).

El incremento de DMO en columna lumbar fue mayor en las mujeres de mayor edad ($p=0,008$) pero fue menor en las pacientes que ya presentaban fracturas previas ($p=0,001$) y en las que presentaban mayor DMO en columna lumbar al inicio del estudio ($p=0,003$).

En la localización de la cadera total así como en cuello femoral, a mayor DMO basal, ocurría un menor incremento de la DMO al final del estudio ($p<0,001$). Sin embargo, la variación en DMO no dependía de la edad ni de las fracturas previas.

En ninguna de las tres localizaciones se asociaba el incremento de la DMO al total de años en que habían estado recibiendo el ALN.

Tabla 5. Resultados densitométricos y de marcadores de remodelado de la muestra total.

Total (N=228)	Año 0	Año 3	p	Año 6	p*	p**
DMO CL (g/cm^2)	0,7	0,749	$p<0,001$	0,747	$p<0,001$	NS
DMO CT (g/cm^2)	0,717	0,739	$p<0,001$	0,741	$p<0,001$	NS
DMO CF (g/cm^2)	0,691	0,725	$p<0,001$	0,749	$p<0,001$	NS
DPD (nM/mM)		7,1		6,35	NS	$p=0,01$
HP (mg/L)	32,5	26,83	$p<0,001$	20,29	$p<0,001$	$p<0,001$
FA (UI/L)	79,95	72,02	$p<0,001$	126,01	$p<0,001$	$p<0,001$

*período comprendido entre el inicio y el final del estudio

**período comprendido entre el tercer año y el sexto año

DMO CL: densidad mineral ósea en columna lumbar. DMO CT: densidad mineral ósea en cadera total. DMO CF: densidad mineral ósea en cuello femoral. DPD: deoxipiridolina. HP: hidroxiprolina. FA: fosfatasa alcalina.

NS: no significativo.

Con respecto a los marcadores de resorción, se encontró un aumento significativo de la FA ($p<0,001$) y un descenso significativo de la HP ($p<0,001$) tanto a tres como a seis años (tabla 5 y figuras 9 y 10).

Figura 7. Variación en porcentaje de la DMO en los tres territorios.

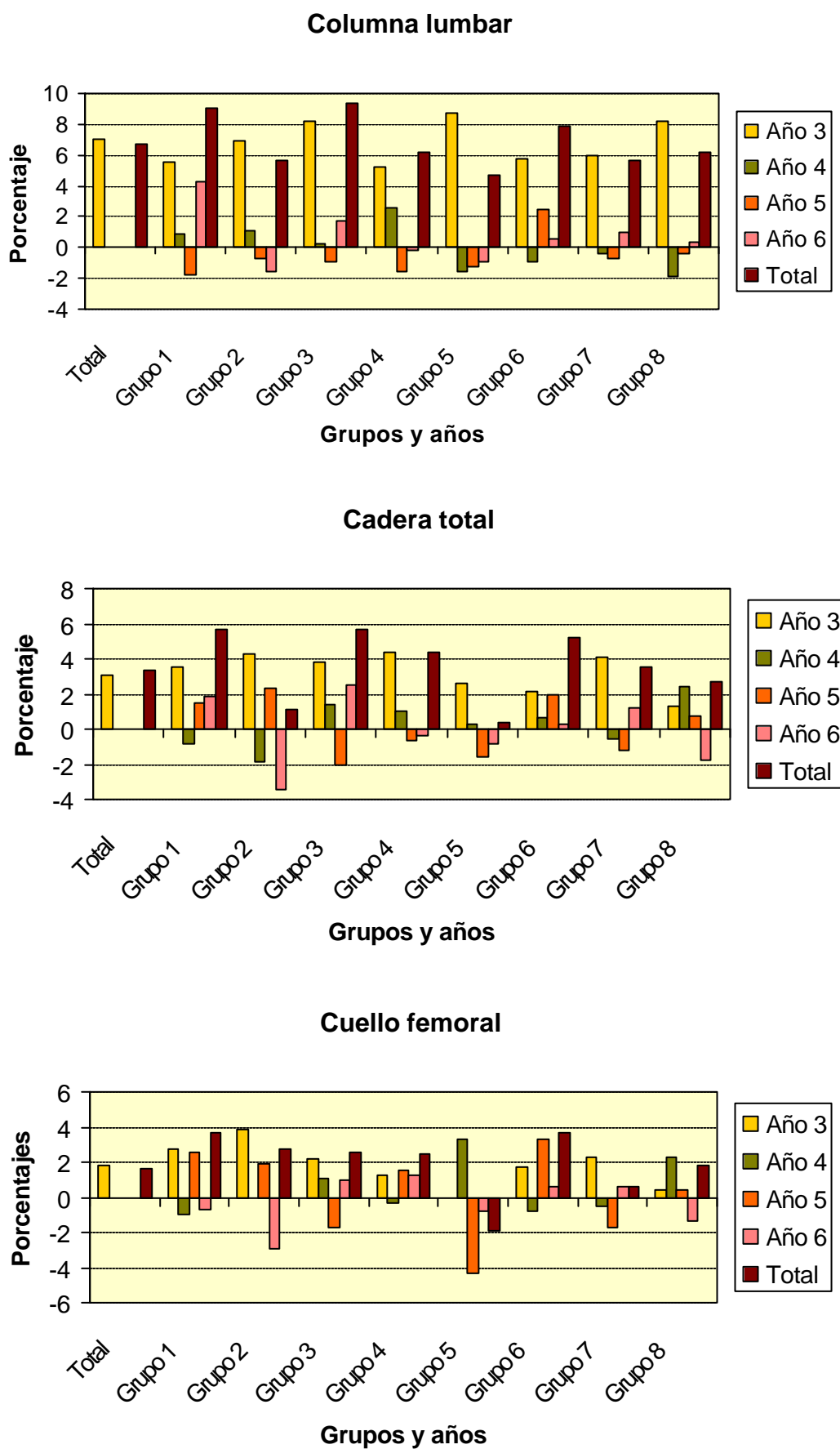


Figura 8. Valores densitométricos de la muestra total.
(Fuente del gráfico: apéndice 4)

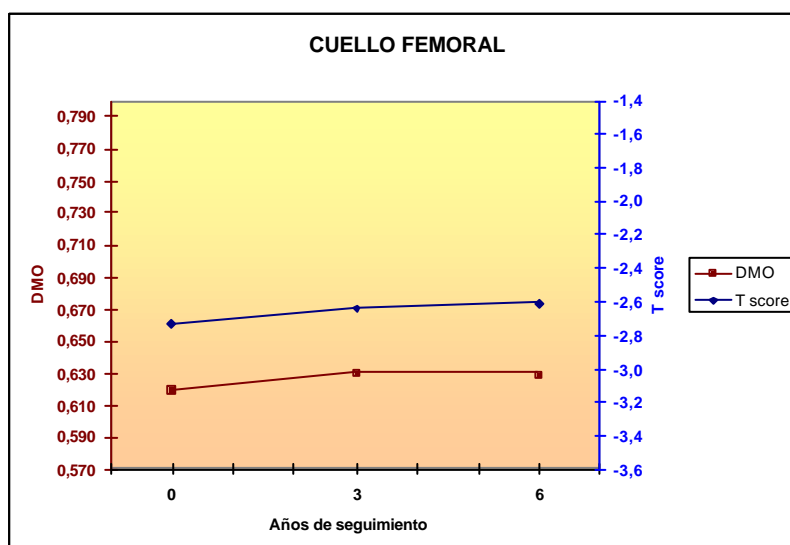
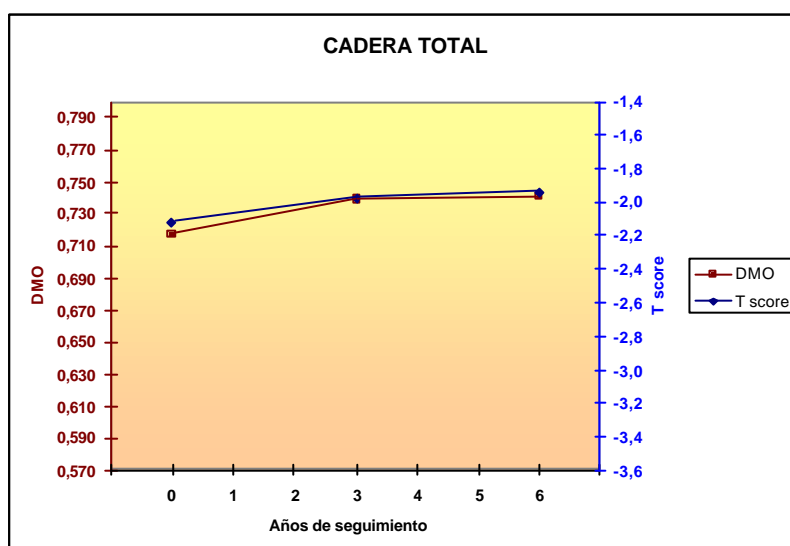
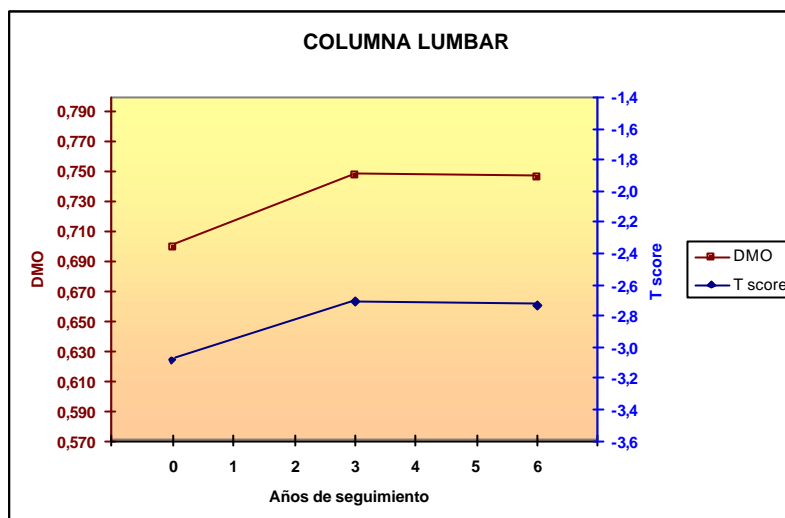


Figura 9. Marcadores de remodelado óseo de la muestra total.
(Fuente del gráfico: apéndice 5)

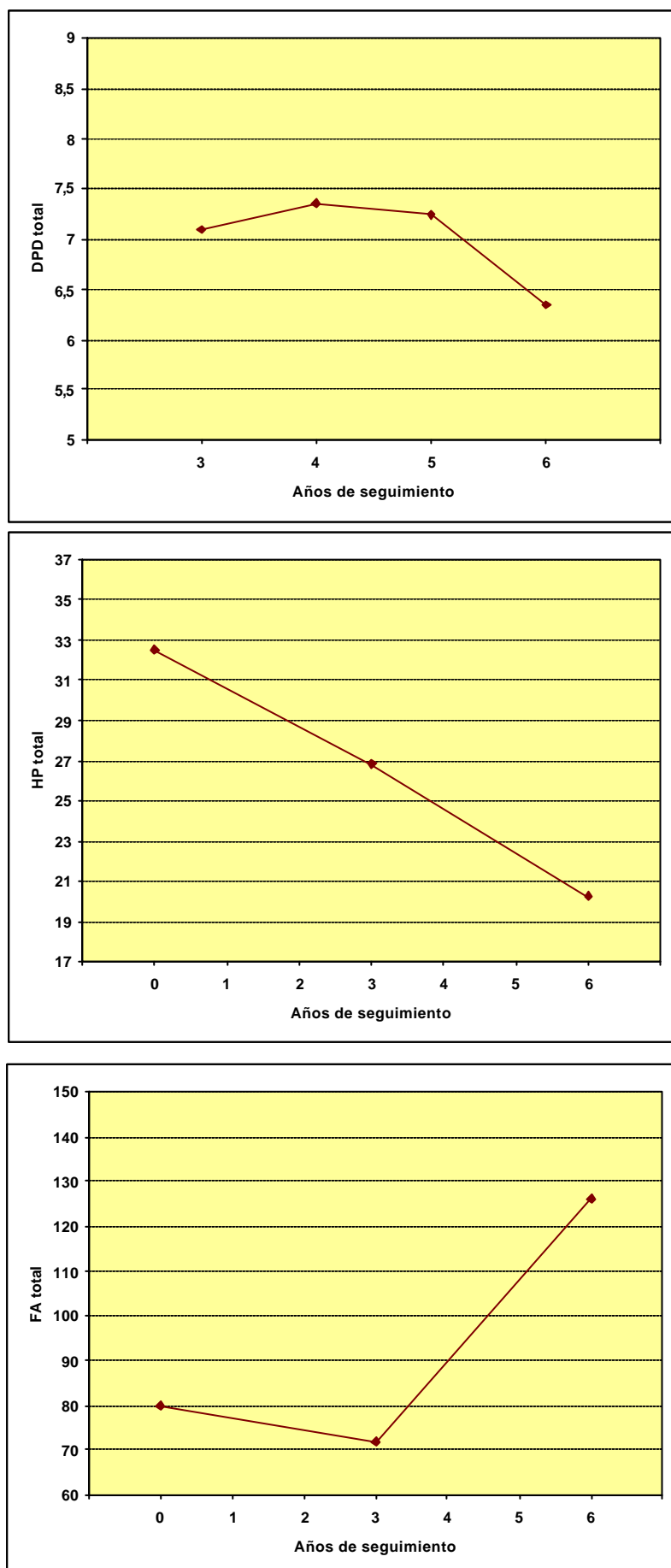
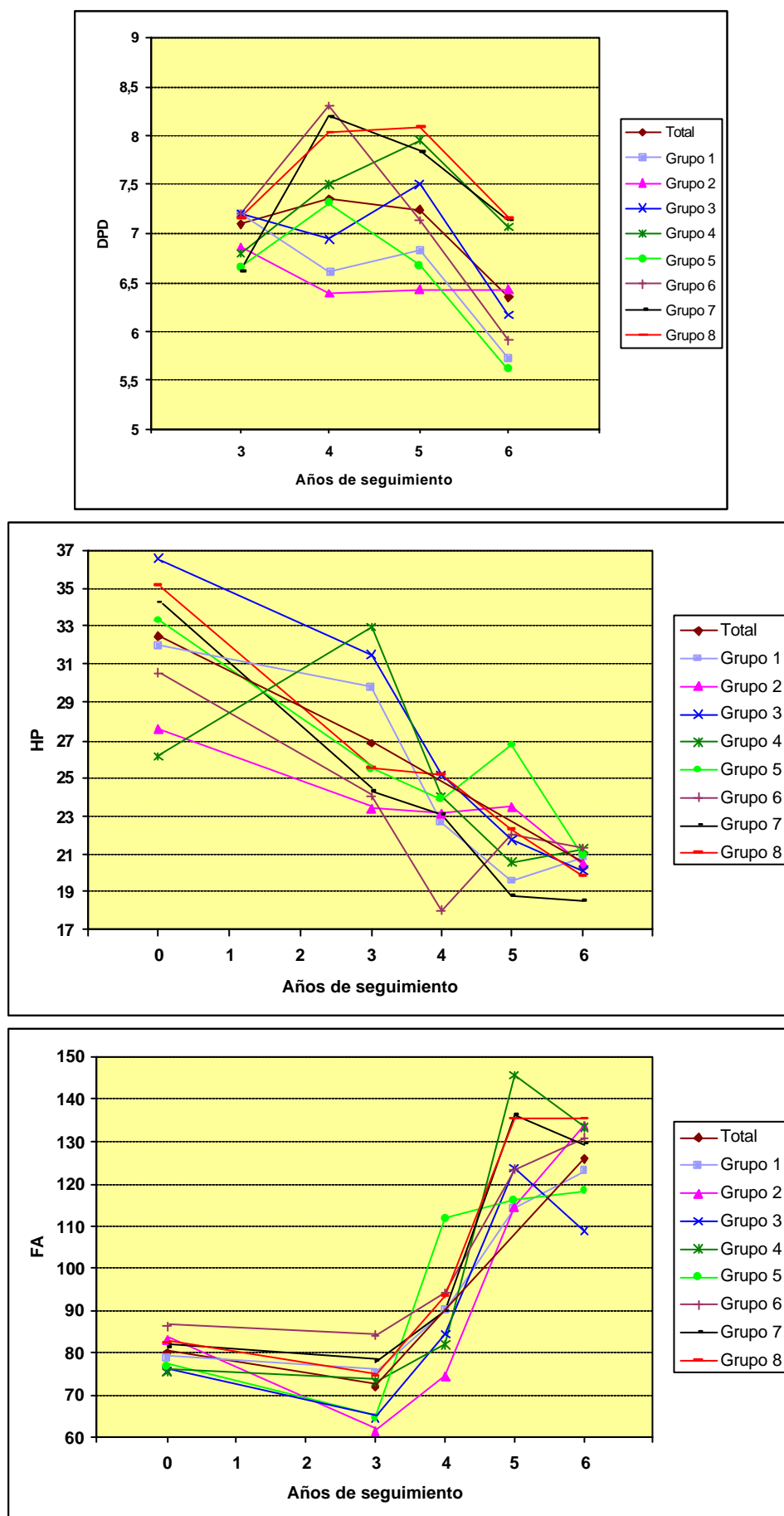


Figura 10. Marcadores de remodelado óseo de la muestra total y por grupos.
(Fuente del gráfico: apéndice 6)



Se realizó una comparación de los distintos parámetros densitométricos en el momento basal entre los distintos grupos. No se encontraron diferencias en cuanto a la DMO a nivel de CL, mientras que la DMO en CT era menor en el grupo 1 con respecto a los grupos 4, 5, 6 y 8. La DMO en CF se mostró significativamente menor en el grupo 1 que en el resto de los grupos (tabla 6).

Al final del seguimiento se compararon los valores de la DMO en los diferentes grupos y en las distintas localizaciones. No se encontraron diferencias en cuanto a la DMO en CL; sin embargo la DMO en CT se mostró significativamente mayor en los grupos 4 y 6 y menor en el 8. Con respecto al CF, la DMO se obtuvo significativamente mayor en los grupos 3, 4, 6 y 8 al compararlos con el grupo 1 (tabla 6).

Tabla 6. Comparación de las variables densitométricas y edad, al inicio y final del estudio, entre el grupo 1 y los demás.

		Grupo 1	Grupo 2	p	Grupo 3	p	Grupo 4	p	Grupo 5	p	Grupo 6	p	Grupo 7	p	Grupo 8	p
Al inicio del estudio	Edad (años)	60,52	58	NS	57	NS	61	NS	56	NS	58	NS	58	NS	58	NS
	DMOCL (g/cm^2)	0,687	0,691	NS	0,685	NS	0,728	NS	0,695	NS	0,698	NS	0,698	NS	0,729	NS
	DMOCT (g/cm^2)	0,671	0,723	NS	0,704	NS	0,756	p=0,012	0,735	p=0,024	0,734	p=0,038	0,711	NS	0,743	p=0,005
	DMOCF (g/cm^2)	0,574	0,618	p=0,027	0,626	p=0,008	0,651	p=0,002	0,631	p=0,024	0,633	p=0,005	0,615	p=0,023	0,644	p<0,001
Al final del estudio	DMOCL (g/cm^2)	0,749	0,730	NS	0,749	NS	0,773	NS	0,728	NS	0,753	NS	0,737	NS	0,774	NS
	DMOCT (g/cm^2)	0,709	0,731	NS	0,744	NS	0,789	p=0,017	0,738	NS	0,772	p=0,028	0,736	NS	0,763	p=0,031
	DMOCF (g/cm^2)	0,595	0,635	NS	0,642	p=0,035	0,667	p=0,014	0,619	NS	0,656	p=0,011	0,619	NS	0,656	p=0,005

DMO CL: densidad mineral ósea en columna lumbar. DMO CT: densidad mineral ósea en cadera total. DMO CF: densidad mineral ósea en cuello femoral.

NS: no significativo.

4.2.- Estadísticos por grupos.

4.2.1.- Grupo 1

Está constituido por 44 mujeres con una media de edad de 60,52 \pm 7,5 años. Tomaron ALN durante los seis años del estudio. El 38,6% de las pacientes ya presentaban fracturas previas. Durante el transcurso del estudio se obtuvo una tasa de fracturas nuevas en este grupo del 3,78%. El detalle de las fracturas acaecidas se expone en el apéndice 3.

Al evaluar la DMO a lo largo del tiempo, se encontró un aumento estadísticamente significativo ($p < 0,001$) de la misma en los tres territorios en el tercer y sexto año, siendo la ganancia mayor en los tres primeros años (tabla 7 y figuras 7 y 11).

Tabla 7. Resultados densitométricos y de marcadores de remodelado del grupo 1.

Grupo 1 (n=44)	Año 0	Año 3	p	Año 4	Año 5	Año 6	p*	p**
DMO CL (g/cm^2)	0,687	0,725	$p < 0,001$	0,731	0,718	0,749	$p < 0,001$	$p = 0,016$
DMO CT (g/cm^2)	0,671	0,695	$p < 0,001$	0,689	0,696	0,703	$p < 0,001$	NS
DMO CF (g/cm^2)	0,574	0,59	$p < 0,001$	0,584	0,599	0,595	$p < 0,001$	NS
DPD (nM/mM)	9,03	7,2	NS	6,6	6,83	5,74	$p = 0,02$	$p = 0,001$
HP (mg/L)	31,98	29,77	NS	22,65	19,59	20,8	$p = 0,006$	$p = 0,001$
FA (UI/L)	78,68	75,5	NS	90,05	114,38	122,88	$p < 0,001$	$p < 0,001$

*período comprendido entre el inicio y el final del estudio

**período comprendido entre el tercer año y el sexto año

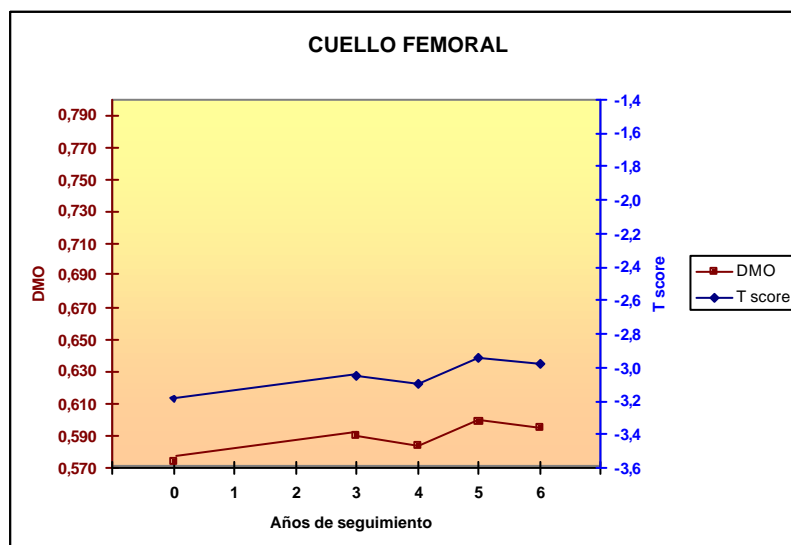
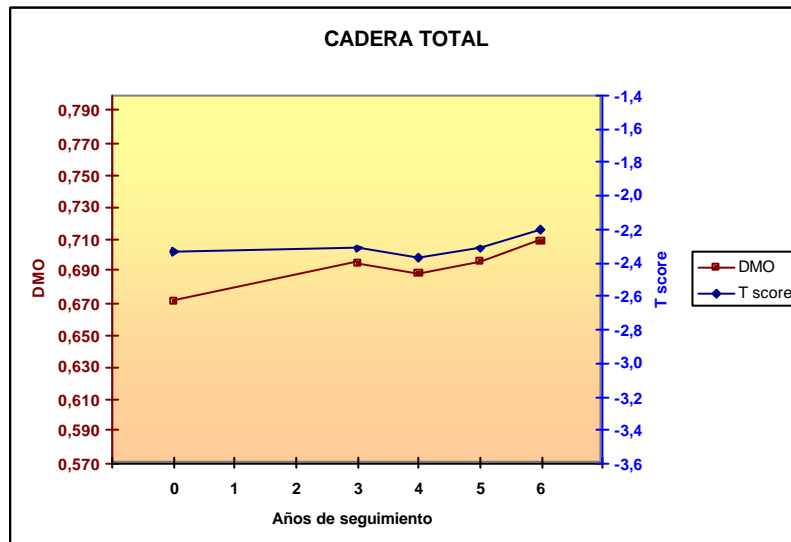
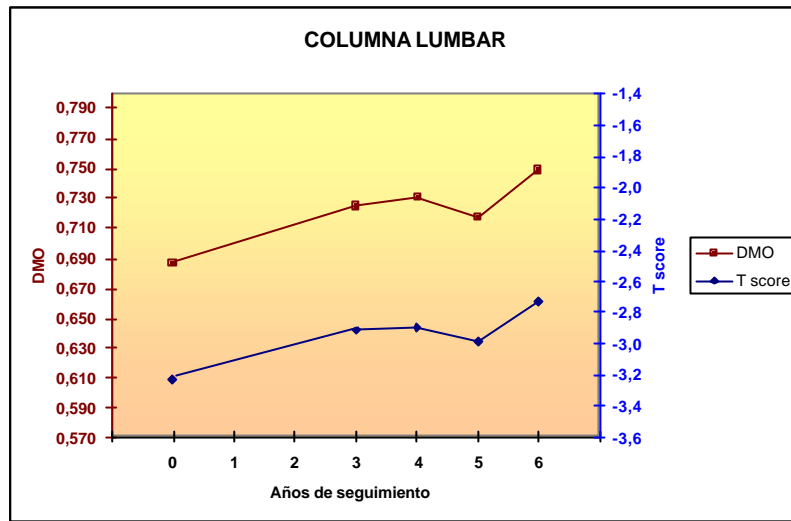
DMO CL: densidad mineral ósea en columna lumbar. DMO CT: densidad mineral ósea en cadera total.

DMO CF: densidad mineral ósea en cuello femoral. DPD: deoxipiridolina. HP: hidroxiprolina. FA: fosfatasa alcalina.

NS: no significativo.

Al analizar el parámetro FA se registró un aumento estadísticamente significativo a los seis años de tratamiento. Tanto la DPD como la HP disminuyeron significativamente a lo largo del seguimiento ($p = 0,001$) (tabla 7 y figura 10).

Figura 11. Valores densitométricos del grupo 1.
(Fuente del gráfico: apéndice 7)



4.2.2.- Grupo 2

Este grupo incluye las mujeres que habían tomado alendronato durante los cinco primeros años y lo habían suspendido en el último año. Eran 26 mujeres y tenían una edad media de $58,38 \pm 4,3$ años. El 26,9% de ellas presentaban fracturas previas. La tasa de fracturas durante los seis años de seguimiento fue del 1,28% con un menor índice de fracturas nuevas con respecto al grupo 1 (razón de tasas de 0,34 (IC 0,08 -1,44)) (apéndice 3).

Al tercer año la DMO de estas mujeres se vio incrementada de forma significativa ($p < 0,001$) en las tres localizaciones analizadas y al sexto año en columna lumbar (tabla 8 y figuras 7 y 12).

En el año en que se suspende el ALN se produce una pérdida de la DMO en las mediciones de cadera total y cuello femoral que no alcanza significación estadística en la primera de ellas.

Tabla 8. Resultados densitométricos y de marcadores de remodelado del grupo 2.

Grupo 2 (n=26)	Año 0	Año 3	p	Año 4	Año 5	Año 6	p*	p**
DMO CL (g/cm^2)	0,691	0,725	$p < 0,001$	0,731	0,718	0,749	$p < 0,001$	NS
DMO CT (g/cm^2)	0,723	0,754	$p < 0,001$	0,74	0,757	0,731	NS	$p = 0,02$
DMO CF (g/cm^2)	0,618	0,642	$p < 0,001$	0,642	0,654	0,635	$p = 0,005$	NS
DPD (nM/mM)	8,84	6,86	NS	6,39	6,43	6,43	NS	NS
HP (mg/L)	27,56	23,41	NS	23,16	23,5	20,46	NS	NS
FA (UI/L)	83,27	61,44	$p = 0,008$	74,55	114,6	133,71	$p < 0,001$	$p < 0,001$

*período comprendido entre el inicio y el final del estudio

**período comprendido entre el tercer año y el sexto año

DMO CL: densidad mineral ósea en columna lumbar. DMO CT: densidad mineral ósea en cadera total.

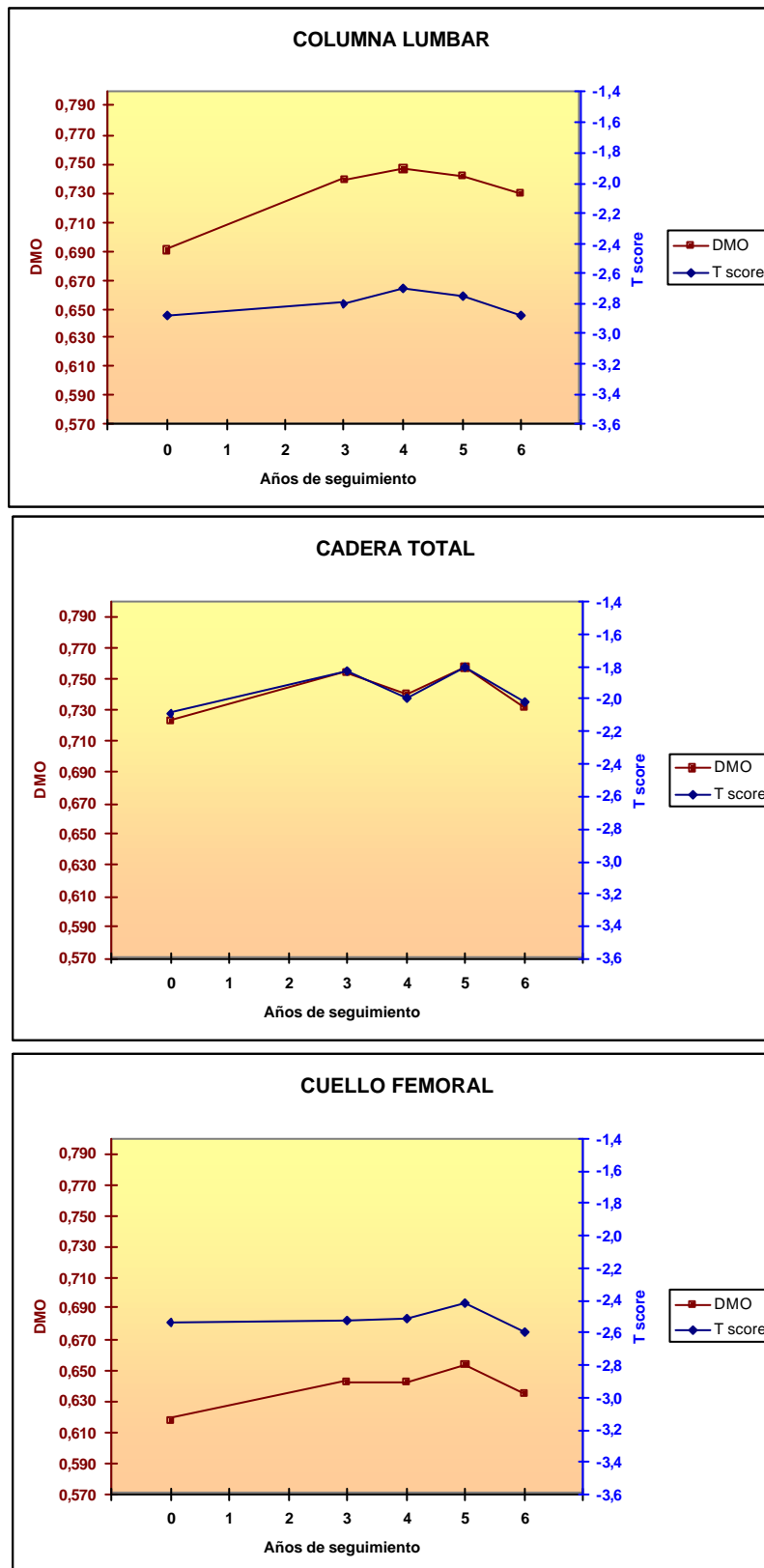
DMO CF: densidad mineral ósea en cuello femoral. DPD: deoxipiridolina. HP: hidroxiprolina. FA: fosfatasa alcalina.

NS: no significativo.

Con respecto a los parámetros analíticos, tan sólo se registró un aumento significativo de la FA ($p < 0,001$) a los seis años de seguimiento. El descenso en la DPD y la HP no fue significativo (tabla 8 y figura 10).

Al comparar los resultados densitométricos obtenidos en este grupo con los del grupo 1, tanto en el momento basal como al final del seguimiento, tan sólo se registraron diferencias significativas en la DMO basal de cuello femoral ($p=0,027$) (tabla 6).

Figura 12. Valores densitométricos del grupo 2.
(Fuente del gráfico: apéndice 8)



4.2.3.- Grupo 3

Este grupo incluye 24 mujeres de 57,46 \pm 7,84 años que habían tomado alendronato durante cuatro años consecutivos, descansando el quinto año para reiniciar el tratamiento el sexto año. Tenían fracturas previas el 29,2%. No se produjo ninguna fractura durante todo el seguimiento (apéndice 3).

Se registró un incremento de la DMO en las tres áreas de medición, siendo ésta estadísticamente significativa en columna lumbar y en cadera total ($p<0,001$) (tabla 9 y figuras 7 y 13).

En el año de suspensión del ALN, se registró una tendencia al descenso de la DMO en las tres localizaciones, mostrando significación a nivel de cadera total ($p=0,048$). Este descenso parece recuperarse paulatinamente con la reintroducción del tratamiento.

Tabla 9. Resultados densitométricos y de marcadores de remodelado del grupo 3.

Grupo 3 (n=24)	Año 0	Año 3	p	Año 4	Año 5	Año 6	p*	p**
DMO CL (g/cm^2)	0,685	0,741	$p<0,001$	0,743	0,736	0,749	$p<0,001$	NS
DMO CT (g/cm^2)	0,704	0,731	$p<0,001$	0,741	0,726	0,744	$p<0,001$	NS
DMO CF (g/cm^2)	0,626	0,64	$p=0,006$	0,647	0,636	0,642	NS	NS
DPD (nM/mM)	6,63	7,21	NS	6,94	7,5	6,17	NS	NS
HP (mg/L)	36,55	31,49	NS	25,15	21,73	20,16	$p=0,004$	NS
FA (UI/L)	75,74	64,82	NS	84,44	123,6	108,81	$p<0,001$	$p<0,001$

*período comprendido entre el inicio y el final del estudio

**período comprendido entre el tercer año y el sexto año

DMO CL: densidad mineral ósea en columna lumbar. DMO CT: densidad mineral ósea en cadera total.

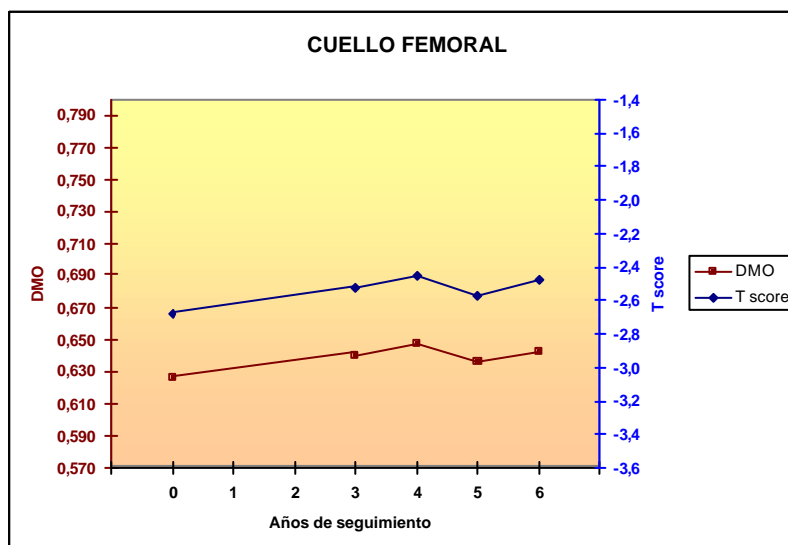
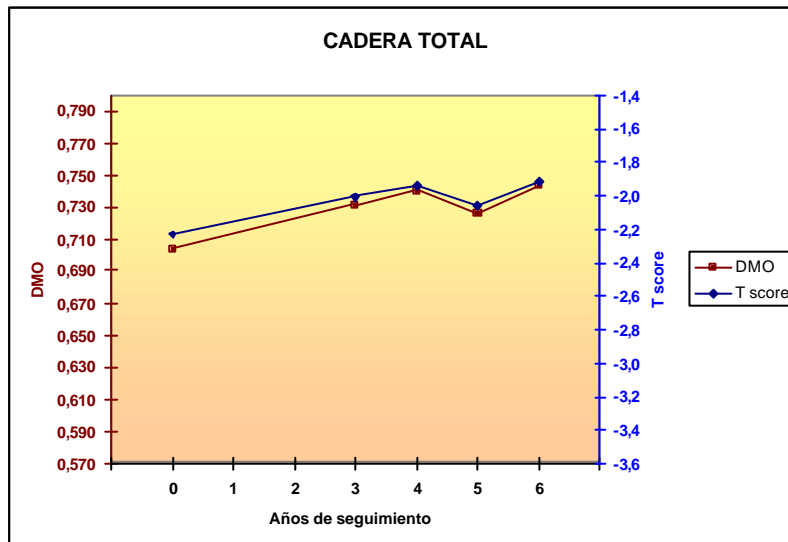
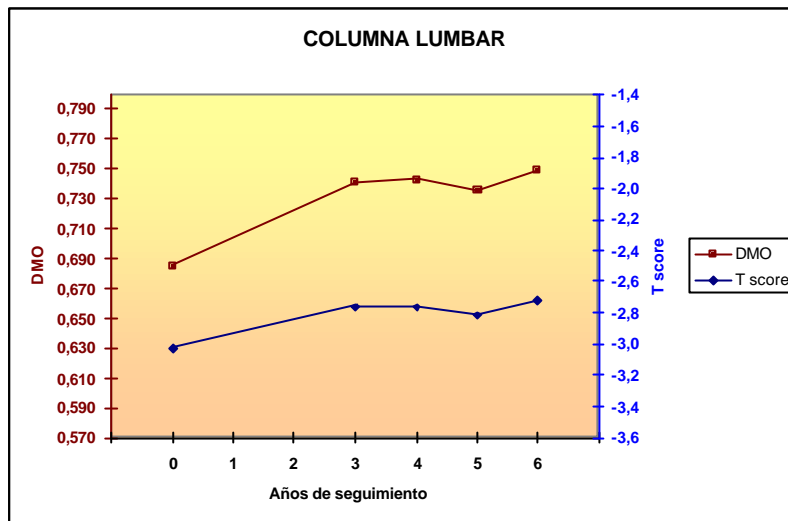
DMO CF: densidad mineral ósea en cuello femoral. DPD: deoxipiridolina. HP: hidroxiprolina. FA: fosfatasa alcalina.

NS: no significativo.

Como en los grupos anteriores, se encontró un aumento de la FA estadísticamente significativo ($p<0,001$) al final del seguimiento y un descenso no significativo de los marcadores de resorción (tabla 9 y figura 10). Cabe destacar el aumento no significativo de la DPD en el momento de la suspensión del ALN con un nuevo descenso al reintroducir el mismo.

Al comparar los valores de DMO del grupo 3 con el grupo 1, la DMO en cuello femoral resulta significativamente mayor tanto en el momento basal como al final del seguimiento (tabla 6).

Figura 13. Valores densitométricos del grupo 3.
(Fuente del gráfico: apéndice 9)



4.2.4.- Grupo 4

Este grupo está formado por 16 mujeres de $61,5 \pm 6,6$ años de edad que habían tomado alendronato durante los cuatro primeros años consecutivos “descansando” los dos últimos años. El 37,5% contaba con fracturas previas al inicio del estudio. La tasa de fracturas aparecidas durante el estudio fue del 1,04% con un índice de fracturas nuevas mayor con respecto al grupo 1 (razón de tasas=2,93 (IC 0,41 -20,82)) (apéndice 3). Se produjo un incremento de la DMO en cadera total y en cuello femoral al tercer y al sexto año, no siendo éste significativo en cuello femoral (tabla 10 y figuras 7 y 14). La suspensión del tratamiento a partir del cuarto año, se acompañó de una tendencia a la disminución de la DMO aunque se mantuvo siempre por encima de los niveles basales.

Tabla 10. Resultados densitométricos y de marcadores de remodelado del grupo 4.

Grupo 4 (n=16)	Año 0	Año 3	p	Año 4	Año 5	Año 6	p*	p**
DMO CL (g/cm^2)	0,728	0,766	p=0,008	0,786	0,774	0,773	p=0,008	NS
DMO CT (g/cm^2)	0,756	0,789	p<0,001	0,797	0,792	0,789	p=0,022	NS
DMO CF (g/cm^2)	0,651	0,659	NS	0,657	0,667	0,667	NS	NS
DPD (nM/mM)		8,79	NS	7,51	7,95	7,07	NS	NS
HP (mg/L)	26,14	32,94	NS	24,02	20,57	21,28	NS	NS
FA (UI/L)	86,35	84,11	NS	94,12	123,21	130,92	p<0,001	p<0,001

*período comprendido entre el inicio y el final del estudio

**período comprendido entre el tercer año y el sexto año

DMO CL: densidad mineral ósea en columna lumbar. DMO CT: densidad mineral ósea en cadera total.

DMO CF: densidad mineral ósea en cuello femoral. DPD: deoxipiridolina. HP: hidroxiprolina. FA: fosfatasa alcalina.

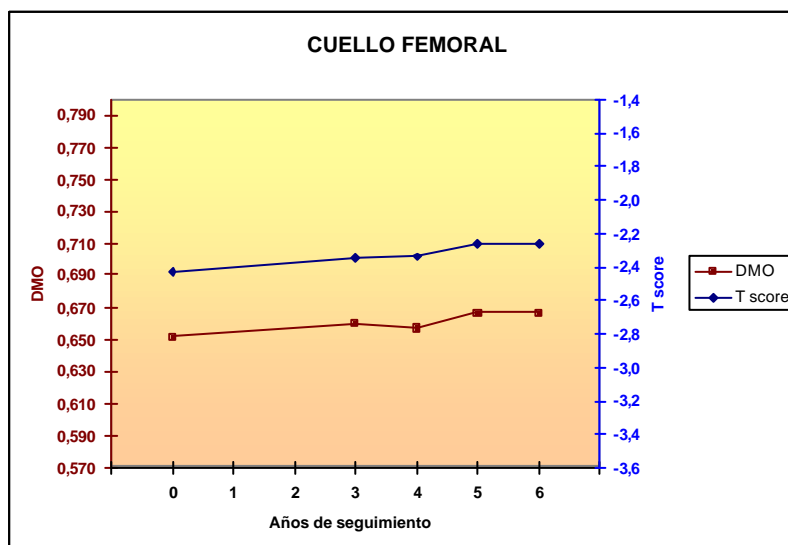
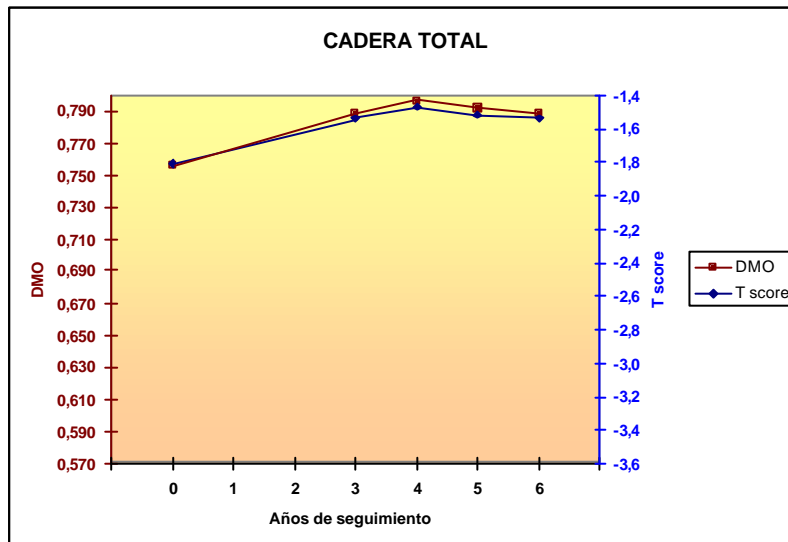
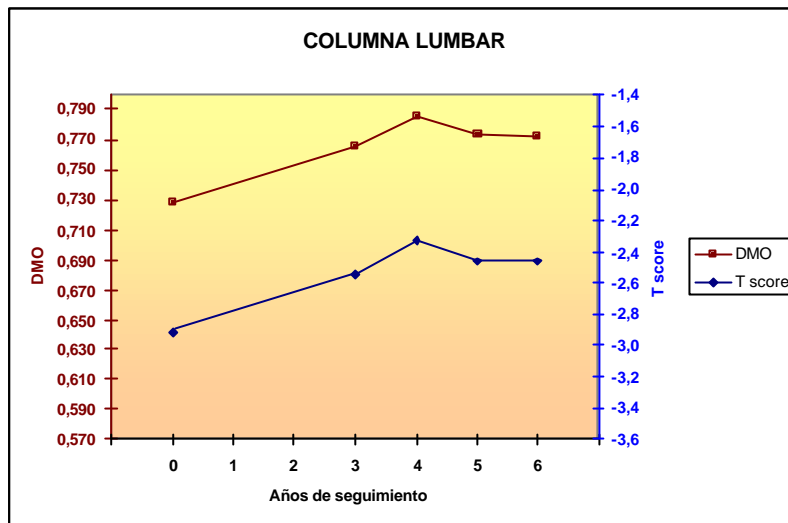
NS: no significativo.

Se registró un aumento significativo de la FA ($p<0,001$), sobre todo en la segunda parte del estudio, con un descenso por debajo de las cifras basales de la DPD y la HP (tabla 10 y figura 10).

Con respecto al grupo 1, los valores de DMO alcanzados al sexto año en cadera total y cuello femoral fueron significativamente mayores ($p=0,017$ y $p=0,014$ respectivamente)

aunque el grupo 4 parte también de una DMO basal mayor en estas localizaciones ($p=0,012$ y $p=0,002$ respectivamente) (tabla 6).

Figura 14. Valores densitométricos del grupo 4.
(Fuente del gráfico: apéndice 10)



4.2.5.- Grupo 5

Está constituido por 30 mujeres con una edad media de 56,43 \pm 11,5 años que recibieron alendronato durante todo el seguimiento excepto durante el cuarto año. El 53,3% de ellas tenían fracturas antes del inicio del estudio. Aunque muestralmente es el grupo donde aparecían más fracturas previas, no se encontraron diferencias en cuanto al porcentaje de estas fracturas ni en cuanto a la mediana a del número de las mismas en los grupos de estudio. La tasa de fracturas acaecidas durante el seguimiento fue del 2,77% con un mayor índice de fracturas con respecto al grupo 1 (razón de tasas de 13,2 (IC 5,79-30,12)) (apéndice 3).

La DMO en columna lumbar y en cadera total aumentó de forma significativa al tercer y sexto años, mientras que se produjo un descenso significativo ($p=0,002$) de la MO en cuello femoral al final del seguimiento (tabla 11 y figuras 7 y 15).

Tabla 11. Resultados densitométricos y de marcadores de remodelado del grupo 5.

Grupo 5 (n=30)	Año 0	Año 3	p	Año 4	Año 5	Año 6	p*	p**
DMO CL (g/cm^2)	0,695	0,756	$p<0,001$	0,744	0,735	0,728	$p<0,001$	NS
DMO CT (g/cm^2)	0,735	0,754	$p<0,001$	0,756	0,744	0,738	$p=0,001$	NS
DMO CF (g/cm^2)	0,631	0,631	$p<0,001$	0,652	0,624	0,619	$p=0,002$	NS
DPD (nM/mM)	5,08	6,66	NS	7,31	6,68	5,61	NS	NS
HP (mg/L)	33,29	25,53	$p=0,012$	23,93	26,77	20,92	$p<0,001$	NS
FA (UI/L)	76,6	64,6	$p=0,046$	111,87	116	118	$p<0,001$	$p<0,001$

*período comprendido entre el inicio y el final del estudio

**período comprendido entre el tercer año y el sexto año

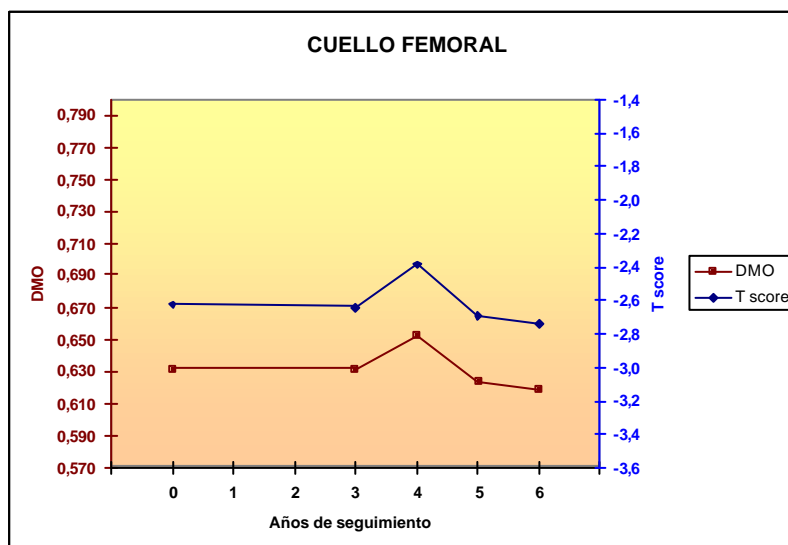
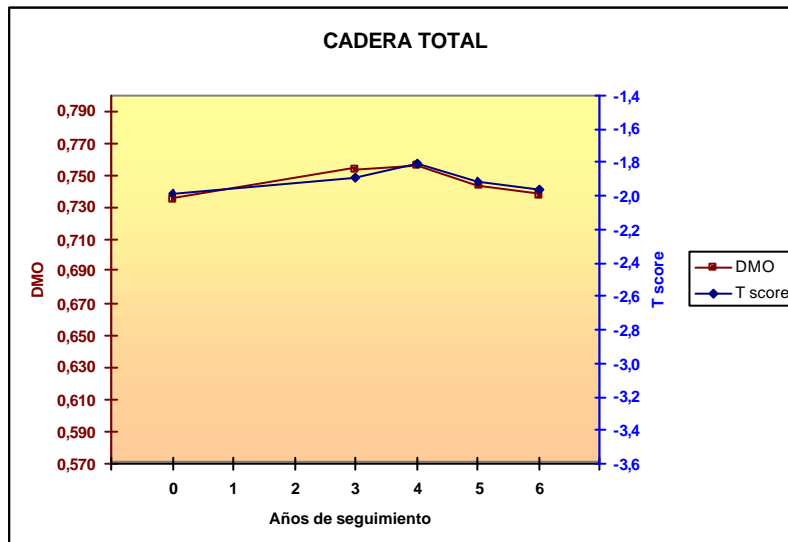
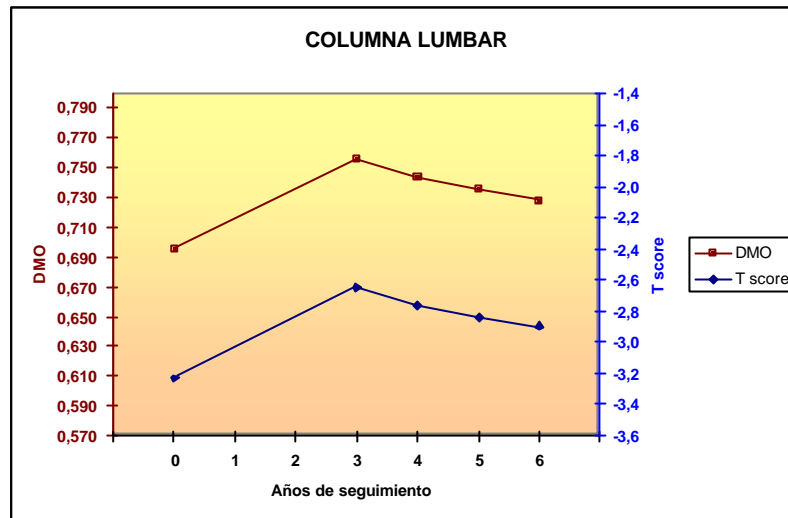
DMO CL: densidad mineral ósea en columna lumbar. DMO CT: densidad mineral ósea en cadera total. DMO CF: densidad mineral ósea en cuello femoral. DPD: deoxipiridolina. HP: hidroxiprolina. FA: fosfatasa alcalina.

NS: no significativo.

Se registró un descenso de la HP y un incremento de la FA estadísticamente significativos ($p<0,001$) (tabla 11 y figura 10).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los valores alcanzados en DMO entre los grupos 1 y 5 durante el seguimiento, a pesar de partir de DMO basales significativamente mayores en cadera total y cuello femoral (tabla 6).

Figura 15. Valores densitométricos del grupo 5.
(Fuente del gráfico: apéndice 11)



4.2.6.- Grupo 6

Este grupo está formado por 18 mujeres de 58,39 \pm 7,36 años de edad media, que recibieron el fármaco durante los tres años comunes y durante el quinto año de seguimiento. No recibieron bifosfonato durante el cuarto y sexto años. El 33,3%, 6 de ellas, presentaban fracturas previas. La tasa de fracturas en los seis años fue del 0,9%, presentando un menor índice de fracturas que el grupo 1 (razón de tasas de 0,24 (IC 0,04-1,63)) (apéndice 3).

Existió una tendencia al aumento de la DMO en todas las localizaciones al finalizar el seguimiento (tabla 12 y figuras 7 y 16).

Tabla 12. Resultados densitométricos y de marcadores de remodelado del grupo 6.

Grupo 6 (n=18)	Año 0	Año 3	p	Año 4	Año 5	Año 6	p*	p**
DMO CL (g/cm^2)	0,698	0,738	p=0,002	0,731	0,749	0,753	NS	NS
DMO CT (g/cm^2)	0,734	0,75	p=0,029	0,755	0,77	0,772	NS	NS
DMO CF (g/cm^2)	0,633	0,644	NS	0,639	0,66	0,656	NS	NS
DPD (nM/mM)	5,36	7,2	NS	8,31	7,13	5,91	NS	NS
HP (mg/L)	30,5	24,06	NS	18,05	22,03	21,3	p=0,034	NS
FA (UI/L)	86,35	84,11	NS	94,12	123,21	130,92	p<0,001	p<0,001

*período comprendido entre el inicio y el final del estudio

**período comprendido entre el tercer año y el sexto año

DMO CL: densidad mineral ósea en columna lumbar. DMO CT: densidad mineral ósea en cadera total.

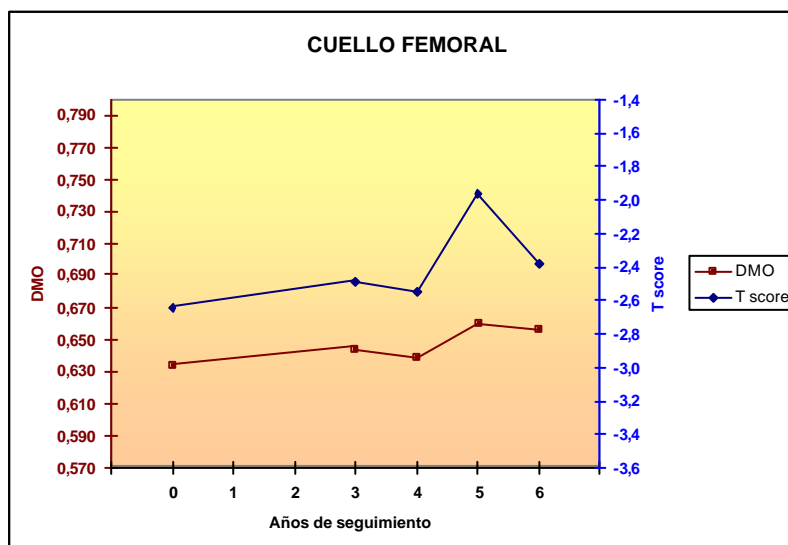
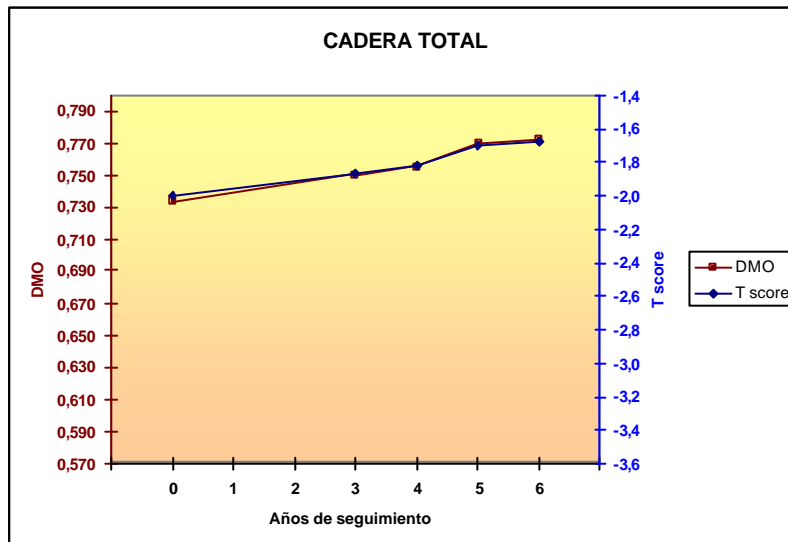
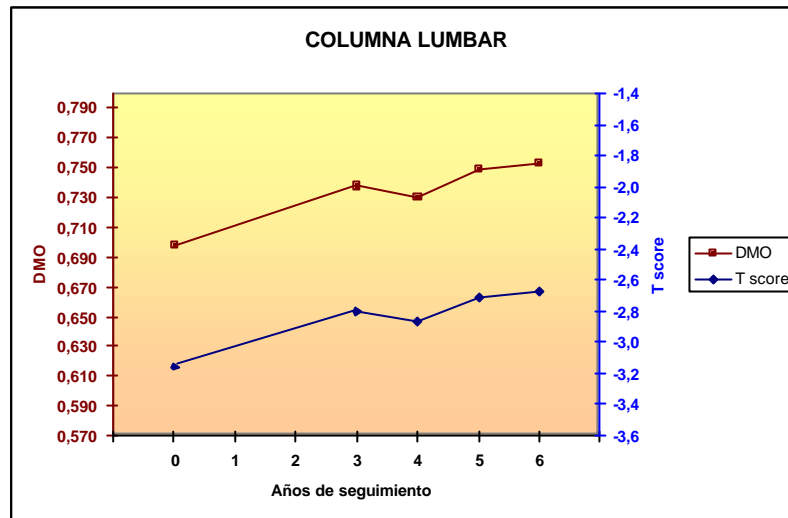
DMO CF: densidad mineral ósea en cuello femoral. DPD: deoxipiridolina. HP: hidroxiprolina. FA: fosfatasa alcalina.

NS: no significativo.

El incremento de la FA fue significativo al sexto año del estudio (p<0,001). Se produjo un descenso paulatino de la HP y DPD, que en el caso de la primera se mostró significativo al final del seguimiento (tabla 12 y figura 10).

Con respecto al grupo 1, se produjo un incremento significativo de los valores DMO en cadera total y en cuello femoral alcanzados al final del seguimiento (p=0,017 y p=0,014 respectivamente) aunque partían de cifras significativamente mayores que las del grupo 1 (p=0,024 en ambas) (tabla 6).

Figura 16. Valores densitométricos del grupo 6.
(Fuente del gráfico: apéndice 12)



4.2.7.- Grupo 7

Las 35 mujeres de este grupo recibieron alendronato los tres primeros años, suspendiéndolo en el cuarto y quinto años para reanudarlo durante el sexto año. Tenían una edad media de $58,77 \pm 7,33$ años. Presentaban fracturas al inicio el 45,7% de ellas.

La tasa de fracturas nuevas fue del 2,38% con un índice de fracturas menor que el del grupo 1 (razón de tasas=0,63 (IC 0,22-1,82)) (apéndice 3).

Existió una ganancia de DMO en columna lumbar ($p<0,001$) y en cadera total ($p=0,019$) mientras que en cuello femoral se observó una tendencia a la pérdida de MO desde que se suspendió el tratamiento ($p=0,057$) (tabla 13 y figuras 7 y 17).

Tabla 13. Resultados densitométricos y de marcadores de remodelado del grupo 7.

Grupo 7 (n=35)	Año 0	Año 3	p	Año 4	Año 5	Año 6	p*	p**
DMO CL (g/cm^2)	0,698	0,738	$p<0,001$	0,735	0,73	0,737	$p<0,001$	NS
DMO CT (g/cm^2)	0,711	0,74	$p<0,001$	0,736	0,727	0,736	$p=0,019$	NS
DMO CF (g/cm^2)	0,615	0,629	NS	0,626	0,615	0,619	NS	NS
DPD (nM/mM)	8,35	6,62	NS	8,2	7,84	7,13	NS	NS
HP (mg/L)	34,2	24,34	NS	23,09	18,78	18,54	$p<0,001$	NS
FA (UI/L)	81,25	77,85	NS	89,8	136,16	129,44	$p<0,001$	$p<0,001$

*período comprendido entre el inicio y el final del estudio

**período comprendido entre el tercer año y el sexto año

DMO CL: densidad mineral ósea en columna lumbar. DMO CT: densidad mineral ósea en cadera total.

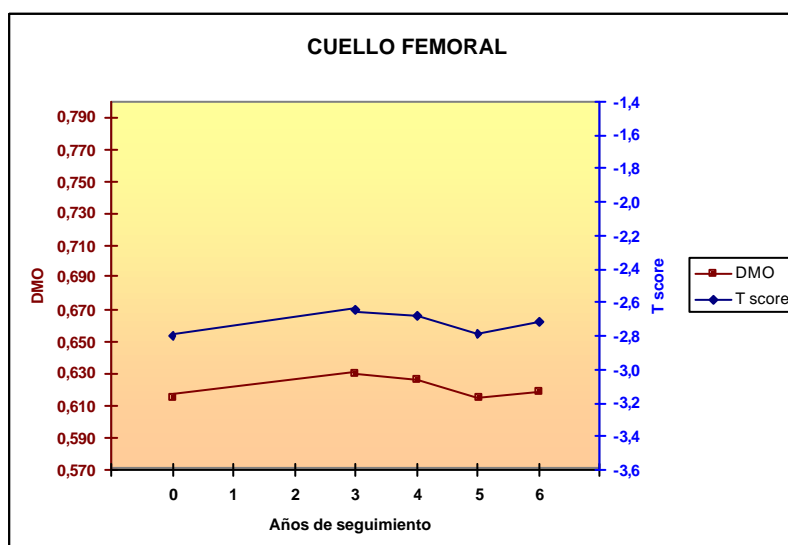
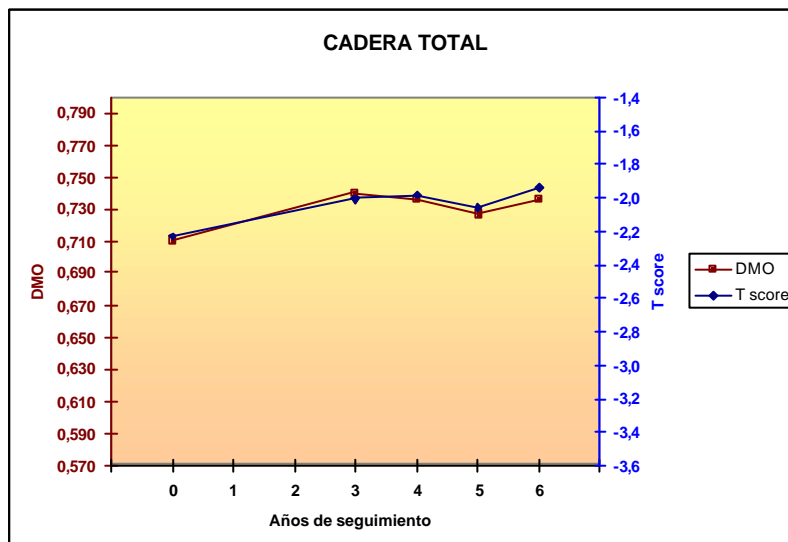
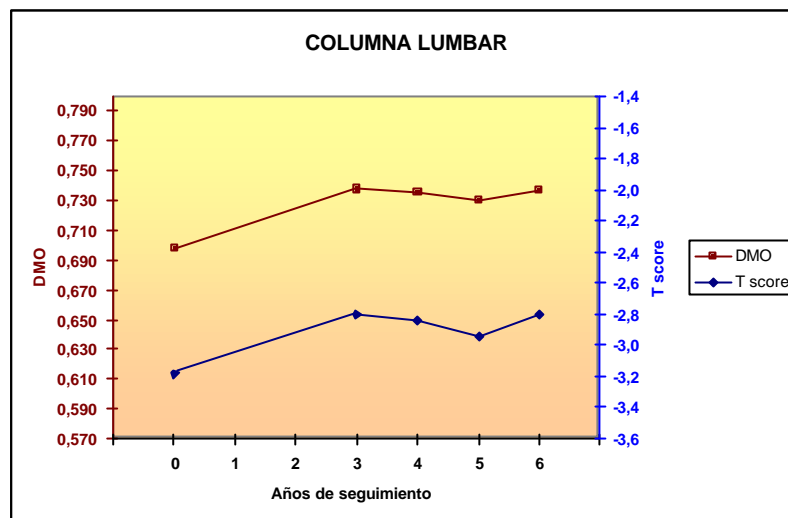
DMO CF: densidad mineral ósea en cuello femoral. DPD: deoxipiridolina. HP: hidroxiprolina. FA: fosfatasa alcalina.

NS: no significativo.

El descenso de la HP y el aumento de la FA al sexto año se mostraron estadísticamente significativos ($p<0,001$ en ambos) (tabla 13 y figura 10).

En el momento basal la DMO en cuello femoral era significativamente mayor que la del grupo 1 ($p=0,023$). Al final del seguimiento, no se encontraron diferencias en cuanto a los valores alcanzados de DMO en las tres localizaciones (tabla 6).

Figura 17. Valores densitométricos del grupo 7.
(Fuente del gráfico: apéndice 13)



4.2.8.- Grupo 8

Este grupo estaba formado por 35 mujeres, 10 de ellas (28,6%) con fracturas previas (1 de cadera, 3 de muñeca, 5 en vértebras dorsales, 5 en vértebras lumbares y 4 en otras localizaciones). Tenían una edad media de 58,38 \pm 6,72 años y sólo recibieron alendronato los tres primeros años comunes. El 28,6% de las mujeres presentaban fracturas previas. La tasa de fracturas ocurridas durante los seis años de seguimiento fue del 3,33% obteniéndose un índice de fracturas nuevas menor que el del grupo 1 (razón de tasas=0,88 (IC 0,34-2,31) (apéndice 3).

Al tercer año se registró un incremento significativo de la DMO en las tres localizaciones ($p<0,001$), y a pesar de que durante el cuarto año continuó aumentando la DMO en cadera total y cuello femoral, la tendencia a partir de aquí es hacia el mantenimiento o hacia la pérdida de MO, que resultó significativa en columna lumbar al comparar el sexto con el tercer año ($p=0,006$) (tabla 14 y figuras 7 y 18).

Tabla 14. Resultados densitométricos y de marcadores de remodelado del grupo 8.

Grupo 8 (n=35)	Año 0	Año 3	p	Año 4	Año 5	Año 6	p*	p**
DMO CL (g/cm^2)	0,729	0,789	$p<0,001$	0,774	0,771	0,774	$p<0,001$	$p=0,006$
DMO CT (g/cm^2)	0,743	0,753	$p<0,001$	0,771	0,777	0,763	$p=0,002$	NS
DMO CF (g/cm^2)	0,644	0,647	$p<0,001$	0,662	0,665	0,656	$p=0,001$	NS
DPD (nM/mM)	8,04	7,16	NS	8,04	8,09	7,17	NS	NS
HP (mg/L)	35,11	25,51	$p=0,009$	25,18	22,33	19,84	$p=0,001$	NS
FA (UI/L)	82,2	74,31	NS	93,65	135,34	135	$p<0,001$	$p<0,001$

*período comprendido entre el inicio y el final del estudio

**período comprendido entre el tercer año y el sexto año

DMO CL: densidad mineral ósea en columna lumbar. DMO CT: densidad mineral ósea en cadera total.

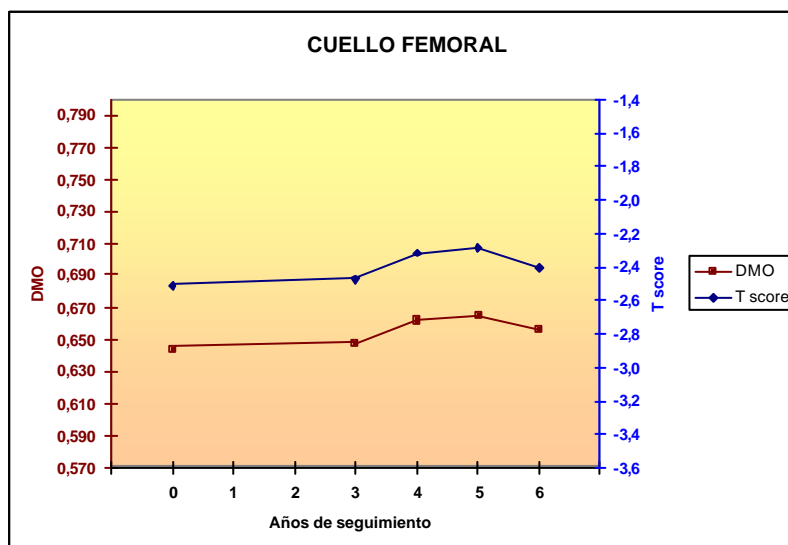
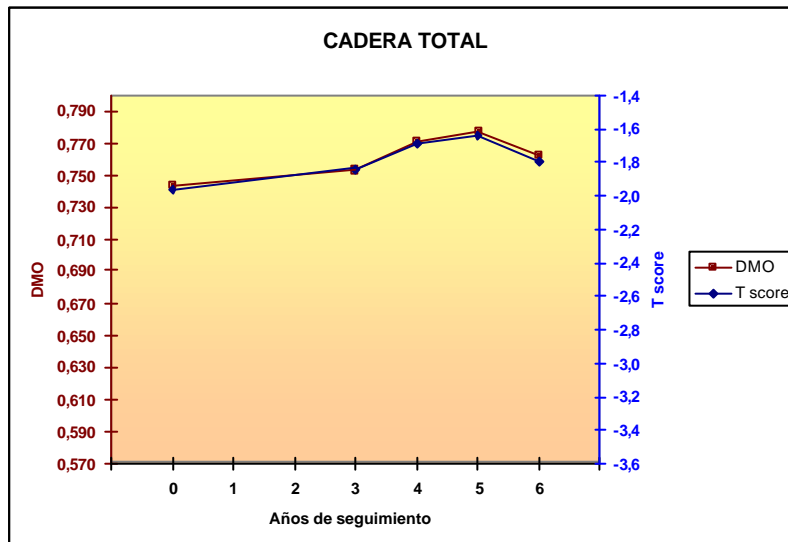
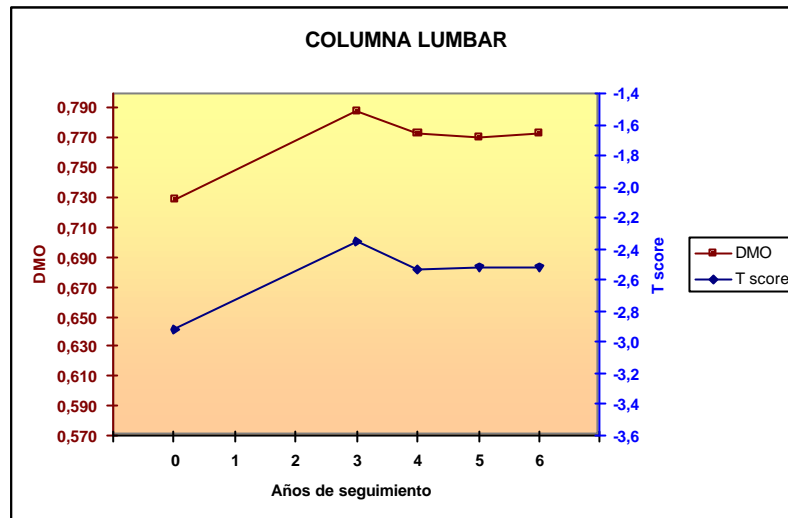
DMO CF: densidad mineral ósea en cuello femoral. DPD: deoxipiridolina. HP: hidroxiprolina. FA: fosfatasa alcalina.

NS: no significativo.

En cuanto a los marcadores de remodelado óseo, a pesar de la suspensión del tratamiento la FA aumenta de forma significativa ($p<0,001$) y la HP disminuye al sexto año ($p=0,001$) (tabla 14 y figura 10).

Con respecto al grupo 1, la DMO alcanzada en cadera total es significativamente menor ($p=0,031$) a pesar de partir de unos valores más altos ($p=0,005$). Sin embargo, en cuello femoral se alcanza una DMO significativamente mayor que la del grupo 1 ($p=0,005$) aunque partiendo de una DMO significativamente más alta en esta localización ($p<0,001$) (tabla 6).

Figura 18. Valores densitométricos del grupo 8.
(Fuente del gráfico: apéndice 14)



5.- DISCUSIÓN

El alendronato (ALN) es una molécula que se deposita en el hueso impidiendo la función del osteoclasto. Queda integrado dentro de la unidad ósea y se estima que puede permanecer activo en su interior en torno a los 10 años³¹, pudiendo ejercer su acción cuando queda expuesto en nuevos remodelados óseos. Se supone pues, un efecto a largo plazo del ALN cuya duración e intensidad se desconoce. Con el objetivo de valorar estas dos cuestiones, en esta investigación se utilizan distintas pautas de tratamiento con ALN, para determinar el efecto del fármaco y si existe un mantenimiento parcial del mismo tras su retirada.

Según estudios previos, el ALN es eficaz en la osteoporosis ya que aumenta la resistencia ósea³⁴, por un lado formando hueso “de calidad”^{43,44} y por otro aumentando la densidad mineral ósea (DMO)^{40,41,58}. En este estudio se evalúa el efecto del ALN desde tres puntos de vista: mediante la determinación seriada de los valores densitométricos de una muestra de mujeres, mediante la cuantificación de las fracturas registradas durante el seguimiento y mediante la determinación de marcadores bioquímicos de remodelado óseo.

En cuanto a su diseño, se trata de un estudio analítico realizado en un solo centro, de carácter abierto y con una recogida de datos retrospectiva. La realización del mismo sobre un área de población determinada (la adscrita a las mujeres con osteoporosis postmenopáusica seguidas desde la Consulta de Osteopatías del Hospital Clínico Universitario San Carlos de Madrid) puede restar la valoración de otras mujeres no derivadas por no padecer complicaciones de la enfermedad, lo que en ese caso daría más importancia al estudio al realizarse sobre pacientes más complejas.

Se realizó de manera abierta, ya que las variables fundamentales recogidas (aparición de fracturas, datos analíticos y datos densitométricos) son objetivas y no introducen el sesgo del observador. A pesar de que la recopilación de los datos se produjo de manera retrospectiva, no se han perdido muchos al existir un protocolo de recogida previo.

No se recogieron en el estudio los tratamientos previos a los que habían estado sometidas las pacientes, si éstos se habían dado, por lo que no hemos podido analizar una hipotética influencia de éstos sobre la respuesta posterior a ALN.

Por último, el tamaño muestral es algo reducido para una correcta valoración de parámetros poco frecuentes como por ejemplo las fracturas nuevas.

Se recogieron los datos de 228 mujeres postmenopáusicas con una edad media de 58 años y se distribuyeron en 8 grupos. Presentaban valores densitométricos dentro del rango de osteoporosis en al menos una de las localizaciones medidas: columna lumbar (CL), cadera total (CT) y cuello femoral (CF). La DMO basal en CL era homogénea entre los grupos aunque existían diferencias a nivel de CT y de CF como luego comentaremos.

Tras tres años de tratamiento continuado con ALN las pacientes continuaban con el tratamiento sin interrupciones o con “descansos” de uno, dos o tres años, según el grupo al que pertenecieran.

A continuación se comentan los resultados obtenidos en cuanto a la DMO, las fracturas y los marcadores de remodelado óseo en este estudio.

Las pacientes experimentan un aumento de su **densidad mineral ósea** a lo largo del estudio, contrarrestando de esa manera la tendencia a la pérdida de masa ósea (MO) fisiológica de la menopausia. Esta ganancia de MO ocurre sobre todo en los tres primeros años de tratamiento, como ya se ha descrito en otros estudios ⁴⁰.

Se benefician especialmente las zonas con mayor hueso trabecular, en nuestro caso las correspondientes a CL y CT, con ganancias del 6,71% y del 3,34% respectivamente, frente al área del CF con más hueso cortical y que sólo incrementa su DMO un 1,61%. En CL además el incremento de la DMO es significativamente mayor en las mujeres de mayor edad y menor en las que presentan más fracturas previas. Esto no sucede en CT ni en CF, tal vez porque estos territorios, como ya hemos apuntado antes, tengan una capacidad menor de respuesta al ALN que la CL.

El hecho de que un mayor número de fracturas previas se relacione con un menor incremento de la DMO en CL, podría deberse a la existencia de otros factores no cuantificables y propios de estas pacientes que les confieran tanto un mayor riesgo para la fractura como una respuesta peor al tratamiento con ALN. Estos factores podrían estar en relación con su metabolismo óseo, su grado de actividad física, su estructura ósea,... y no han sido recogidos en este estudio.

En los tres territorios explorados, el incremento en la DMO que aparece a lo largo del estudio depende significativamente de la DMO de la que parten, siendo menor el beneficio cuanto mayor es el valor de la densitometría de partida. Es decir, “responden” en términos densitométricos mejor las pacientes con mayor osteoporosis medida, lo que convierte a estas mujeres en las principales beneficiarias del tratamiento con ALN.

Quizá esto ocurra porque en estas pacientes el remodelado óseo está muy activo.

Recordemos que el ALN se une a la hidroxiapatita de las zonas de resorción del hueso y actúa inhibiendo la función del osteoclasto.

De hecho, Bauer et al ⁴⁷ también aseguran que el efecto antifractuario del ALN es mayor en las pacientes con mayor remodelado óseo, independientemente de que presenten o no osteoporosis densitométrica. A pesar de ello y al contrario que en este trabajo, Tonino et al ⁵⁸ encuentran que el ALN aumenta la DMO de la misma forma en las mujeres con osteoporosis y en las que sólo presentan osteopenia.

Por otro lado, los años totales de exposición al fármaco en este estudio no influyen en el incremento de la DMO en ninguna de las tres localizaciones, es decir, las distintas pautas de tratamiento con ALN no modifican la DMO al final del estudio.

Lo mismo sucede en el trabajo de Tonino et al ⁵⁸. En él se compara un grupo de 235 mujeres postmenopáusicas con osteoporosis que reciben ALN durante siete años con otro grupo de 115 mujeres con las mismas características que sólo son tratadas durante los cinco primeros años. Concluyen que las primeras, aumentan su DMO durante todo el seguimiento, siendo este incremento más acentuado en los primeros años; en el caso de las pacientes que abandonan el tratamiento, a pesar de que el incremento ya no se sigue produciendo, tampoco ocurre una pérdida acelerada de masa ósea.

Por el contrario, en el metanálisis de Cranney ³⁹ se concluye que una duración más prolongada del tratamiento con alendronato se traduce en un mayor efecto a nivel de DMO al menos en CL.

Puede entonces que en nuestro caso, un tamaño muestral reducido o un seguimiento únicamente de seis años puedan influir en este hecho. No obstante, atendiendo a los hallazgos del presente estudio, podríamos decir que la pauta de dosificación del ALN tras tres años consecutivos de tratamiento no influye de una manera determinante en la respuesta al menos densitométrica en los tres años siguientes, seguramente porque exista un efecto residual del mismo al haber quedado acumulado dentro de la unidad ósea. O lo que es lo mismo, podríamos retirar el fármaco uno, dos o tres años en pacientes que llevan tomándolo al menos durante tres años, sin que ello repercuta de manera significativa en la DMO de CL, CT y CF; siempre dentro de los tres años siguientes, ya que es posible que una prolongación más allá en el tiempo termine por diferenciar a unas pacientes de otras.

Es más, si analizamos los resultados de la DMO en las distintas localizaciones, en CL los valores de partida para la DMO son homogéneos en todos los grupos. Al finalizar el

seguimiento los incrementos de DMO a este nivel son también homogéneos entre los grupos. Siendo este área muy sensible a la acción del ALN, apoyaría la tesis de que la interrupción del tratamiento durante uno, dos o tres años, tras tres años previos consecutivos de la administración del fármaco, no empeoraría significativamente el incremento esperado de DMO en CL.

De hecho, en el estudio de Bone et al ⁴¹ constituido por 994 mujeres postmenopáusicas diagnosticadas de osteoporosis en CL, se observa que tras cinco años de tratamiento con ALN, las pacientes que pasan a tomar placebo durante otros cinco años no cambian su DMO en CL, aunque se producen descensos no significativos en CT y CF. En el trabajo de Tonino ⁵⁸ previamente comentado tampoco se produce una pérdida de DMO ni en columna ni en cadera.

De nuevo, esto no contradice necesariamente otros metanálisis previos que afirman que el período de tiempo total en el que se toma el fármaco influye directamente en el incremento de DMO ³⁹, ya que en nuestra muestra los grupos 1 y 3 que toman ALN durante seis y cinco años del seguimiento presentan un mayor beneficio densitométrico en esta localización que los demás grupos, aunque se trate sólo de una tendencia sin significación estadística en nuestra muestra. Si la duración del tratamiento con ALN influye de manera positiva en el aumento de la DMO ³⁹⁻⁴¹, es posible entonces que una prolongación del tiempo sin tomar el fármaco más allá de los tres años en nuestro caso termine por diferenciar a estas pacientes de las que sí toman el bifosfonato. Por ello necesitaríamos estudios más prolongados y con un mayor número de participantes para confirmar o rechazar esta teoría.

En las otras dos localizaciones exploradas en esta muestra, existen diferencias al inicio del estudio en cuanto a la DMO que podrían sesgar algún resultado. Con respecto a la CT, los grupos 4, 5, 6 y 8 parten de una DMO basal significativamente mayor que la del grupo 1 que se mantiene durante todo el seguimiento bajo ALN. Todos ellos excepto el grupo 5 alcanzan también valores significativamente mayores que los del grupo 1 al final del seguimiento, aunque son los grupos 1, 3 y 6 que reciben ALN seis, cinco y cuatro años respectivamente, los que más incremento de DMO sufren en esta localización. Es más, el grupo 5 que también toma ALN durante cinco años y parte de una DMO basal en CT significativamente mayor que la del grupo 1, no se diferencia de éste al final del seguimiento. Todo ello podría sugerir que los años de exposición al fármaco influyen en el resultado final. Sin embargo esto no se demuestra en el análisis multivariante de este estudio.

En cuanto al CF, todos los grupos parten de mejores valores de DMO que el grupo 1, alcanzando también cifras significativamente mayores al final del seguimiento, excepto en los grupos 2, 7 y, de nuevo, el 5, que reciben el fármaco cinco años en el caso de los dos primeros y cuatro años en el último caso. Estos grupos no se diferencian al sexto año del grupo al que se le prescribe el fármaco durante todo el seguimiento, a pesar de que al inicio sí son diferentes. De nuevo sugiere que los años de exposición al ALN son los que influyen en este dato pero esto no se ve corroborado en el análisis multivariante. Quizá el grupo 5 que responde densitométricamente peor, sobre todo en CF donde pierde MO de manera significativa, esté constituido por mujeres que, como comentábamos anteriormente, presenten otros factores de riesgo que les hacen menos susceptibles a la acción del ALN. De hecho, es el grupo que parte con un mayor número de fracturas previas.

Tiene relevancia mencionar que el grupo 8 que es el que menos años de tratamiento hace, parte de valores significativamente mayores que el grupo 1 en CT y CF, manteniendo todavía al final del seguimiento mejores resultados que el grupo 1 en CF y peores en CT. Es decir, el grupo 1 que recibe tratamiento durante todo el estudio alcanza en la localización de CT al grupo 8 que no recibe el fármaco durante los tres últimos años. Esto puede deberse a dos posibles causas: a que el tiempo de tratamiento sea lo que más influya en el incremento de DMO o, en su lugar, a que el menor valor de la DMO basal sea el factor influyente. En el análisis multivariante observamos que es esto último lo que más influye en este caso. Sin embargo en CL como hemos comentado previamente, tanto la DMO basal como la alcanzada al final del seguimiento por estos dos grupos no presenta diferencias, no dependiendo la variación de la DMO además en el análisis multivariante de los años que están bajo tratamiento, sino de la edad, las fracturas previas y la DMO basal. De nuevo la suspensión del fármaco no ha influido de manera negativa.

Considerando este estudio limitado en cuanto a la duración del seguimiento y al tamaño muestral y, sin embargo, dando relevancia a los resultados de su análisis, sería razonable pues aceptar la posibilidad de una pauta intermitente de tratamiento con ALN en las pacientes con menor riesgo (menos fracturas previas, menor edad, mayor valor de la DMO basal). Teniendo en cuenta siempre que es posible que la administración del fármaco de manera continuada asegure a la paciente un mayor incremento de la DMO.

La reducción del riesgo de fracturas es en realidad el objetivo primordial del tratamiento con ALN y no el aumento de la DMO, aunque este riesgo es menor en las mujeres con mayores incrementos de DMO³⁵⁻³⁷. Sabemos que el ALN versus placebo reduce el número de fracturas osteoporóticas tanto vertebrales como no vertebrales^{34,39,48-51,53-55}. No obstante, es un parámetro de difícil valoración en los estudios. Black et al⁶ demuestran, tomando una muestra de 9704 mujeres mayores de 65 años, que la presencia de fracturas vertebrales es un factor de riesgo fundamental para la aparición de nuevas fracturas vertebrales y no vertebrales. Cabría esperar pues que las mujeres que presentan más fracturas previas sufran también mayor incidencia de las mismas y así ocurre en este estudio, ya que es el factor “fractura previa” el que más influye para presentar otras fracturas osteoporóticas por encima incluso de la edad, el grupo de tratamiento o la DMO basal en las distintas localizaciones. Por otro lado, son las mayores de 65 años las que tienen diez veces más riesgo de fractura independientemente de la ganancia de MO, la DMO basal o el tratamiento que hayan seguido. Es decir, lo que más influye en la aparición de fracturas es el haber sufrido fracturas previamente y la edad, no el grupo de tratamiento ni la DMO basal. Esto podría hacernos dudar de la eficacia del fármaco en las mujeres que presentan estas dos características. Sin embargo, según anteriores estudios, las mujeres de edad más avanzada y con fracturas previas siguen beneficiándose del tratamiento aunque sus condiciones les confieran mayor riesgo de fractura. Por un lado, Black et al⁵⁰ analizan 3658 mujeres con osteoporosis en CF, concluyendo que el ALN reduce el riesgo de fractura tanto en las mujeres con fracturas vertebrales previas como en las que no las presentan. Por otro lado, Hochberg⁵⁴ deduce en esta misma muestra de mujeres que la reducción de las fracturas con el ALN es constante en las mujeres de edad más avanzada, rechazando la teoría de un menor efecto del fármaco en mujeres de alrededor de 80 años. Los grupos de este estudio son reducidos por lo que los eventos de fractura son escasos. Este hecho ha podido determinar que los factores “grupo de tratamiento” y “DMO basal” no influyan en la aparición de fracturas ya que Cummings et al⁴⁸, en una muestra de 4432 mujeres postmenopáusicas sin fracturas vertebrales, ya acierta al decir que el ALN disminuye el riesgo de fracturas en mujeres con osteoporosis densitométrica mientras que esto no ocurre en las mujeres con mejores valores basales de DMO. Tonino et al⁵⁸ corroboran este hecho en su trabajo con 994 mujeres postmenopáusicas

con osteoporosis en CL, afirmando que presentan un menor riesgo de fractura las pacientes con mayor DMO.

Aunque muestralmente observamos más fracturas previas en el grupo 5, no encontramos diferencias significativas en cuanto al porcentaje de fracturas previas ni a la mediana del número de las mismas en los grupos de estudio.

Existe una tendencia en los grupos 2, 3, 6, 7 y 8 a presentar un menor índice de fracturas nuevas que el grupo 1 que no deja de tomar el tratamiento. Sin embargo y aunque en esta investigación no contamos con un grupo control y el número de participantes es demasiado pequeño para permitir la detección de los efectos del tratamiento en el índice de fracturas, el ALN en cualquier forma de dosificación reduce el número de fracturas, incluso en los grupos donde se encuentran las pacientes que tienen más fracturas previas y por tanto más probabilidad de padecer fracturas en un futuro.

Como hemos apuntado previamente, hemos observado que las pacientes que presentan más fracturas previas alcanzan menores incrementos de la DMO en CL, lo que nos hace pensar en la actuación de otros factores adicionales en estas mujeres, inherentes a ellas o no, que influyan tanto en su prevalencia de fracturas osteoporóticas como en su evolución densitométrica. Esto les añadiría un factor de riesgo de mala evolución y, por tanto, no sería deseable una suspensión del tratamiento en estos casos.

Los marcadores de remodelado óseo nos orientan sobre el estado de actividad de la unidad ósea en un momento determinado. Como ya se ha comentado previamente no se utilizan para el diagnóstico de osteoporosis pero pueden ayudar en la toma de decisiones por parte del clínico ya que alguno de ellos se ha relacionado con el riesgo de fractura vertebral y no vertebral¹⁶. Se han utilizado distintos marcadores para estos menesteres y actualmente siguen apareciendo determinaciones nuevas en un afán por conseguir información sobre el estado del hueso o su respuesta a los distintos tratamientos.

En este estudio tenemos acceso únicamente a la determinación de los marcadores de resorción hidroxiprolina (HP) y deoxipiridolina (DPD) ajustadas según la excreción de creatinina, y al marcador de formación ósea fosfatasa alcalina total (FA), éste último muy sensible pero muy poco específico. Por tanto, como posible factor de confusión en este caso se encuentra la posibilidad de que las variaciones de la FA se deban a otras patologías que no quedan reflejadas en la analítica general que se les extrae anualmente.

En algunas pacientes la determinación de la DP D no estaba disponible en el momento de su inclusión en el estudio, aunque durante su seguimiento posterior sí analicemos ese parámetro.

Se observa una tendencia de la DPD al incremento cuando se suspende el tratamiento y a mantenerse o bajar cuando se toma ALN. En el conjunto total de mujeres este marcador se reduce al final del estudio (figuras 9 y 10).

En el caso de la HP, existe un descenso significativo tanto en los primeros tres años de tratamiento como en el resto del estudio, aunque su variación no parece reflejar los cambios en la pauta de tratamiento de los distintos grupos (figuras 9 y 10). Es decir no resulta un marcador muy fiable en el que nos podamos apoyar para tomar decisiones acerca de la conveniencia o no de la interrupción del tratamiento.

De la misma manera ocurre con la FA que se eleva de manera significativa, sobre todo en los tres últimos años, independientemente de la retirada o no del fármaco (figuras 9 y 10).

En cuanto al aspecto socio-económico, ya hemos visto que el tratamiento con fármacos del tipo del ALN genera un gran gasto farmacéutico que en nuestro país ha de soportar en gran medida el sistema público de la Seguridad Social. Sin embargo también las fracturas osteoporóticas generan unos gastos tanto directos como indirectos incluso mucho mayores y difíciles de asumir por cualquier sistema sanitario. Si tratamos sólo a los pacientes con osteoporosis que creemos tienen más probabilidad de fracturas obtendremos un beneficio económico asumiendo un pequeño riesgo; pero además podemos optimizar el tratamiento si éste no es de por vida.

Con una hipotética interrupción del fármaco, es lógico pensar que si no aparecen complicaciones derivadas de esta decisión, se produce un ahorro del gasto farmacéutico que en este caso es muy alto. En este estudio vemos que con un máximo de tres años, podemos interrumpir el tratamiento, sin que exista un empeoramiento significativo de la DMO. Por otro lado, cabe destacar que el tratamiento con ALN mejora la calidad de vida de las pacientes al presentar menos fracturas, con las consecuencias sociales y económicas que de ello se derivan y que ya hemos comentado anteriormente.

En adición, es razonable pensar que cuando prescribimos un tratamiento que presumiblemente se mantendrá a largo plazo, la facilidad de cumplimiento por parte del paciente es un aspecto que aumentará la adherencia. Se ha demostrado que las mujeres osteoporóticas prefieren la toma del ALN semanal al diario ⁶⁴. Este hecho nos plantea la

reflexión acerca de si la pauta intermitente que aquí se presenta, que podríamos de nominar como “vacaciones terapéuticas”, también podría mejorar la adherencia al tratamiento, aspecto que en un futuro sería interesante estudiar. Con la aparición actualmente de los bifosfonatos de administración mensual como el ibandronato, se han realizado análisis en esta línea concluyendo que las mujeres osteoporóticas prefieren el fármaco mensual al ALN semanal por su mayor facilidad de cumplimiento ⁶⁵.

De manera paralela a este trabajo, se ha desarrollado el **estudio FLEX** ⁶⁶ publicado recientemente. Éste cuenta con una muestra de 1.099 mujeres postmenopáusicas provenientes del estudio FIT que después de 5 años de tratamiento son aleatorizadas a tomar durante otros 5 años, ALN en dosis de 5 mg ó 10 mg diarios, ó a tomar placebo. Concluyen que tras cinco años de tratamiento con ALN, la suspensión del mismo acarrea una disminución gradual de los valores de la DMO y un aumento de los marcadores de resorción, sin que ello conlleve un mayor riesgo de fractura no vertebral en las pacientes, aunque parece existir mayor riesgo para las fracturas vertebrales que debutan clínicamente. Por eso afirman que las mujeres con riesgo alto de padecer fracturas vertebrales serían las candidatas a continuar con el fármaco sin interrumpirlo, mientras que las demás pacientes podrían suspenderlo hasta cinco años de manera segura.

En resumen, el tratamiento con ALN influye de manera positiva en los valores de la densitometría. Sin embargo, dado que en ninguno de los grupos de tratamiento la interrupción del mismo supone una disminución significativa de la DMO, parece razonable que en aquellas pacientes más jóvenes y sin fracturas previas pueda valorarse la administración de pautas intermitentes de ALN. Al contrario, en las mujeres con osteoporosis más graves, teniendo en cuenta la tendencia a una mayor ganancia de DMO con el tratamiento continuado, deberíamos mantener el fármaco. Éste podría ser el origen de otros estudios en los que se planteara encontrar unos parámetros objetivos que nos indicara n, junto con la presencia de los factores de riesgo ya conocidos, qué mujeres serían las candidatas a abandonar el tratamiento durante un tiempo determinado.

Esta medida sería lógicamente coste -efectiva en términos económicos y aportaría una mayor comodidad al paciente que también sufriría menos efectos secundarios, aunque en nuestro estudio no hayamos analizado estos aspectos.

Por otro lado, queda pendiente corroborar en estudios con un mayor número de participantes, multicéntricos y de mayor duración la repercusión que esto pudiera tener sobre la aparición de fracturas.

6.- CONCLUSIONES

Según los objetivos planteados, podemos deducir las siguientes conclusiones:

OBJETIVO 1: Describir los efectos del tratamiento con alendronato sódico en cuanto a densidad mineral ósea y de marcadores de resorción en una población de mujeres postmenopáusicas.

CONCLUSIÓN 1: Todas las pautas ensayadas de tratamiento con alendronato producen un aumento de la densidad mineral ósea en columna lumbar, cadera total y cuello femoral en mujeres postmenopáusicas.

CONCLUSIÓN 2: El incremento de la densidad mineral ósea es precoz ya que ocurre sobre todo en los tres primeros años de tratamiento.

CONCLUSIÓN 3: La columna lumbar es la localización donde el incremento de la densidad mineral ósea es mayor, por delante del ocurrido y por este orden, en cadera total y en cuello femoral en la muestra total.

CONCLUSIÓN 4: La deoxipiridolina tiende a aumentar cuando se suspende el tratamiento aunque en el total del estudio se reduce por debajo de los niveles basales.

CONCLUSIÓN 5: La hidroxiprolina descende a lo largo del estudio.

CONCLUSIÓN 6: La fosfatasa alcalina total se eleva a lo largo del estudio, sobre todo en los últimos tres años de tratamiento.

OBJETIVO 2: Detectar si existe asociación entre los efectos del fármaco a nivel densitométrico y de aparición fracturas y la edad de las pacientes, su densidad mineral ósea antes de tomar el alendronato, la existencia de fracturas previas o los años totales de exposición al fármaco.

CONCLUSIÓN 7: El factor que se relaciona con un mayor incremento de la densidad mineral ósea al final del seguimiento es la densidad mineral ósea basal en todas las localizaciones.

CONCLUSIÓN 8 El incremento de la densidad mineral ósea no depende de los años totales de exposición al fármaco en ninguna de las tres localizaciones.

CONCLUSIÓN 9: En la columna lumbar el aumento de la densidad mineral ósea es mayor en las mujeres de edad más avanzada y menor en las que presentan más fracturas previas.

CONCLUSIÓN 10: El riesgo de aparición de nuevas fracturas depende de la presencia de fracturas previas, es diez veces mayor en mujeres mayores de 65 años y no se ve influido por la densidad mineral ósea basal ni por los años de tratamiento.

OBJETIVO 3: Comprobar si el tratamiento continuado con alendronato mejora en términos densitométricos las pautas de tratamiento interrumpido parcial o totalmente a partir del tercer año.

CONCLUSIÓN 11: Las distintas pautas de tratamiento no influyen sobre el incremento de densidad mineral ósea.

7.- BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Ismail AA, O'Neill TW, Cooper C, Finn JD, Bhalla AK, Cannata JB et al. Mortality associated with vertebral deformity in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporos Int* 1998;8(3):219-7.
- 2.- Hasserijs R, Karlsson MK, Nilsson BE, Redlung M, Johnell O. Prevalent vertebral deformities predict increased mortality and increased fracture rate in both men and women: a 10-year population-based study of 598 individuals from the Swedish cohort in the European Vertebral Osteoporosis Study. *Osteoporos Int* 2003;14(1):61-8.
- 3.- Kado DM, Browner WS, Palermo L, Newitt MC, Genant HK, Cummings SR. Vertebral fractures and mortality in older women: a prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med* 1999;159(11):1215-20.
- 4.- Brossa A, Tobias J, Zorrilla J, López E, Alabart A, Belmonte M. Mortalidad a los tres años de los pacientes con fractura de fémur. *Med Clin* 2005;124(2):53-4.
- 5.- Formiga F, Pujol R. Mortalidad por fractura de fémur: analizando las causas de un viejo problema. *Med Clin* 2005;124(2):55-6.
- 6.- Black DM, Arden NK, Palermo L, Pearson J, Cummings SR. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 1999;14(5):821-8.
- 7.- NIH consensus development panel on osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001;285:785-95.
- 8.- Díaz-Curiel M, García JJ, Carrasco JL, Honorato J, Pérez-Cano R, Rapado A et al. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. *Med Clin* 2001;116(3):86-8.
- 9.- González-Macías J, Marín F, Vila J, Díez-Pérez A, Abizanda M, Álvarez R et al. Prevalencia de factores de riesgo de osteoporosis y fracturas osteoporóticas en una serie de 5195 mujeres mayores de 65 años. *Med Clin* 2004;123:85-9.

- 10.- Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, Scott JC, Black D. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporosis Int* 2000;11:556-61.
- 11.- Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Increased mortality in patients with a hip fracture-effect of pre-morbid conditions and post-fracture complications. *Osteoporosis Int* 2007;18:1583-93.
- 12.- Hallberg I, Rosenquist AM, Kartous L, Löfman O, Walhström O, Toss G. Health-related quality of life after osteoporotic fractures. *Osteoporosis Int* 2004;15:834-41.
- 13.- Oleksik A, Lips P, Dawson A, Minshall ME, Shen W, Cooper C et al. Health-Related Quality of Life in Postmenopausal Women With Low BMD With or Without Prevalent Vertebral Fractures. *J Bone Miner Res* 2000;15:1384-92.
- 14.- Hart WM, Rubio-Terrés C, Burell A, Arístegui I, Escobar-Jiménez F. Análisis farmacoeconómico del tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica con risedronato o alendronato. *Reumo* 2002;11(3):97-104.
- 15.- Melton LI, Riggs BL (eds): *Osteoporosis: Etiology, Diagnosis and Management*, 2d ed. Rochester, MN, Mayo Foundation, 1995.
- 16.- Garnero P. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk. *Osteoporosis Int* 2000;11(supl 6):555-65.
- 17.- Torres E, Mezquita P, De la Higuera M, Fernández D, Muñoz M. Actualización sobre la determinación de marcadores de remodelado óseo. *Endocrinol Nutr* 2003;50(6):237-43.
- 18.- Garnero P, Shih WJ, Gineyts E, Karpf DB, Delmas PD. Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79(6):1693-700.

- 19.- Chesnut CH, McClung MR, Ensrud KE, Bell NH, Genant HK, Harris ST et al. Alendronate treatment of the postmenopausal osteoporotic woman: effect of multiple dosages on bone mass remodeling. *Am J Med* 1995;99(2):144-52.
- 20.- Greenspan SL, Parker RA, Ferguson L, Rosen HN, Maitland -Ramsey L, Karpf DB. Early changes in biochemical markers of bone turnover predict the long-term response to alendronate therapy in representative elderly women: a randomized clinical trial. *J Bone Miner Res* 1998;13(9):1431-8.
- 21.- Ravin P, Hosking D, Thompson D, Cizza G, Wasnich RD, McClung M et al. Monitoring of alendronate treatment and prediction of effect on bone mass by biochemical markers in the early postmenopausal intervention cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2363-8.
- 22.- Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, Marcelli C, Grandjean H, Muller C et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. *J Bone Miner Res* 1996;11:1531-8.
- 23.- Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Investigaciones Óseas y Metabolismo Mineral (SEIOMM). Osteoporosis postmenopáusica. Guía de práctica clínica. *Rev Clin Esp* 2003;203(10):496-506.
- 24.- Writing Group for the Women Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
- 25.- Greenspan S, Bone HG, Ettinger MP, Hanley DA, Lindsay R, Zanchetta JR et al. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *Ann Intern Med* 2007;146:326-39.
- 26.- Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350:450-68.

- 27.- Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Compston J, Phenekos C, Devogelaer JP et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: treatment of peripheral osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(5):2816-22.
- 28.- Cranney A, Guyatt G, Griffith L, Wells G, Tugwell P, Rosen C. Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group . Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX: Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23(4):570-8.
- 29.- Fosamax. Ficha técnica del producto.
- 30.- Rizzoli R, Greenspan SL, Bone G 3rd, Schnitzer TJ, Watts NB, Adami S et al. Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2002;17(11):1988-96.
- 31.- Rodan G, Reszka A, Golub E, Rizzoli R. Bone safety of long-term biphosphonate treatment. *Curr Med Res Opin* 2004;20(8):1291-300.
- 32.- Stewler GJ. Osteoporosis therapy at the 10-year mark. *N Engl J Med* 2004;350(12):1172-4.
- 33.- Dobnig H, Hofbauer LC, Viereck V, Obermayer-Pietsch B, Fahrleitner-Pammer A. Changes in the RANK ligand/osteoprotegerin system are correlated to changes in bone mineral density in biphosphonate-treated osteoporotic patients. *Osteoporos Int* 2006;25:1-11.
- 34.- Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996;348:1535-41.

- 35.- Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich RD, Miller P, Thompson DE, Ross PD. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1586-92.
- 36.- Hochberg MC, Ross PD, Black D, Cummings SR, Genant HK, Nevitt MC et al. Larger increases in bone mineral density during alendronate therapy are associated with lower risk of new vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. Fracture Intervention Trial Research Group. *Arthritis Rheum* 1999;42:1246-54.
- 37.- Wasnich RD, Miller PD. Antifracture efficacy of antiresorptive agents are related to changes in bone density. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:231 -6.
- 38.- Chapurlat RD, Palermo L, Ramsay P, Cummings SR. Risk of fracture among women who lose bone density during treatment with alendronate. The Fracture Intervention Trial. *Osteoporos Int* 2005;16(7):842-8.
- 39.- Cranney A, Wells G, Willan A, Griffith L, Zytaruk N, Robinson V, et al. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002;23(4):508-16.
- 40.- Sambrook PN, Rodríguez JP, Wasnich RD, Luckey MM, Kaur A, Meng L et al. Alendronate in the prevention of osteoporosis: 7-year follow-up. *Osteoporos Int* 2004;15:483-8.
- 41.- Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350(12):1189-99.
- 42.- Roschger P, Rinnerthaler S, Yates J, Rodan GA, Fratzl P, Klaushofer K. Alendronate increases degree and uniformity of mineralization in cancellous bone and decreases the porosity in cortical bone of osteoporotic women. *Bone* 2001;29(2):185 -91.

- 43.- Chavassieux PM, Arlot ME, Reda C, Wei L, Yates AJ, Meunier PJ.
Histomorphometric assessment of the long-term effects of alendronate on bone quality and remodeling in patients with osteoporosis. *J Clin Invest* 1997;100(6):1475-80.
- 44.- Recker R, Masarachia P, Santora A, Howard T, Chavassieux P, Arlot M et al.
Trabecular bone microarchitecture after alendronate treatment of osteoporotic women. *Curr Med Res Opin* 2005;21(2):185-94.
- 45.- Nenonen A, Cheng S, Ivaska KK, Alatalo SL, Schmidt-Gayk H. Serum TRACP 5b is a useful marker for monitoring alendronate treatment: comparison with other markers of bone turnover. *J Bone Miner Res* 2005;20(10):1804-12.
- 46.- Greenspan SL, Resnick NM, Parker RA. Early changes in biochemical markers of bone turnover are associated with long-term changes in bone mineral density in elderly women on alendronate, hormone replacement therapy or combination therapy: a 3-year, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(5):2762-7.
- 47.- Bauer DC, Garnero P, Hochberg MC, Santora A, Delmas P, Ewing SK et al.
Pretreatment levels of bone turnover and the antifracture efficacy of alendronate: the Fracture Intervention Trial. *J Bone Miner Res* 2006;21(2):292-9.
- 48.- Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998;280:2077-82.
- 49.- Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA, Stepan J, Muñoz-Torres M, Wilkin TJ et al.
Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. *Osteoporos Int* 1999;9:461-8.

- 50.- Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;86:938.
- 51.- Liberman UA, Weiss SR, Bröll J, Minne HW, Quan H, Bell NH et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995;333:1437-43.
- 52.- Api M. Are we treating women with postmenopausal osteoporosis for their low BMD or high fracture risk?. *J Bone Miner Res* 2005;20(8):1480-1.
- 53.- Arboleya LR, Morales A, Fiter J. Efecto del alendronato en la densidad mineral ósea y la incidencia de fracturas en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis. Meta-análisis de los estudios publicados. *Med Clin* 2000;114(supl 2):79-84.
- 54.- Hochberg M C, Thompson DE, Black DM, Quandt SA, Cauley J, Geusens P et al. Effect of alendronate on the age-specific incidence of symptomatic osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 2005;20(6):971-6.
- 55.- Boonen S, Laan RF, Barton IP, Watts NB. Effect of osteoporosis treatments on risk of non-vertebral fractures: review and meta-analysis of intention-to-treat studies. *Osteoporos Int* 2005;16(10):1291-8.
- 56.- Nguyen ND, Eisman JA, Nguyen TV. Anti-hip fracture efficacy of biphosphonates: A Bayesian analysis of clinical trials. *J Bone Miner Res* 2006;21(1):340-9.
- 57.-Papapoulos SE, Quandt SA, Liberman UA, Hochberg MC, Thompson DE. Meta-analysis of the efficacy of alendronate for the prevention of hip fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2005;16(5):468-74.
- 58.- Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, Rodríguez-Portales JA, Menkes CJ, Wasnich RD et al. Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(9):3109-15.

- 59.- Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Biphosphonate -induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63(11):1567-75.
- 60.- Rosen CJ, Hochberg MC, Bonnick SL, McClung M, Miller P, Broy S et al. Treatment with once -weekly alendronate 70 mg compared with once -weekly risedronate 35 mg in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized double blind study. *J Bone Miner Res* 2005;20(1):141-51.
- 61.- Silverman SL, Watts NB, Delmas PD, Lange JL, Lindsay R. Effectiveness of biphosphonates on non vertebral and hip fractures in the first year of therapy: The Risedronate and Alendronate (REAL) cohort study. *Osteoporos Int* 2007;18:25-34.
- 62.- Black D, Greenspan SL, Ensrud KE, Palermo L, McGowan JA, Lang TF et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Eng J Med* 2003;349(13):1207-15.
- 63.- Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, Wyland JJ, Lee H, Neer RM. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Eng J Med* 2003;349(13):1216-26.
- 64.- Kendler D, Kung AW, Fuleihan H, Gonzalez JC, Gaines KA, Verbruggen N et al. Patients with osteoporosis prefer once weekly to once daily dosing with alendronate. *Maturitas* 2004;15:243-51.
- 65.- Emkey R, Koltun W, Beusterien K, Seidman L, Kivitz A, Devas V et al. Patient preference for once monthly ibandronate versus once -weekly in a randomized, open label, cross -over trial: the Boniva Alendronate Trial in Osteoporosis (BALTO). *Curr Med Res Opin* 2005;21(12):1895-903.
- 66.- Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture

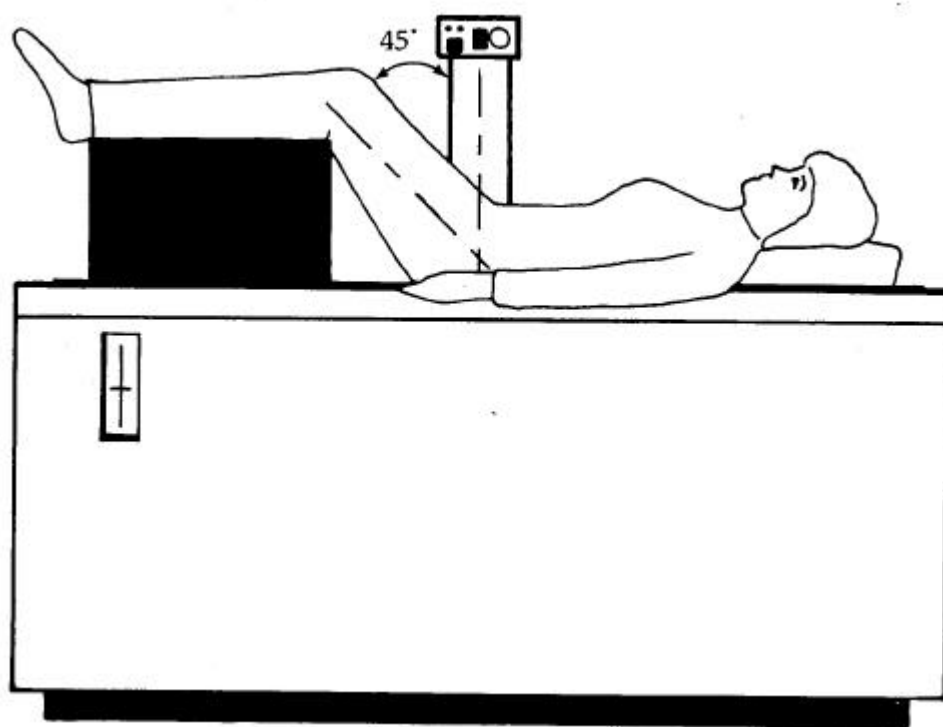
Intervention Trial Long -term Extension (FLEX): a randomized trial. JAMA
2006;296(24):2927-38.

8.- APÉNDICES

Apéndice 1.

Colocación del paciente para la realización de la densitometría en columna lumbar

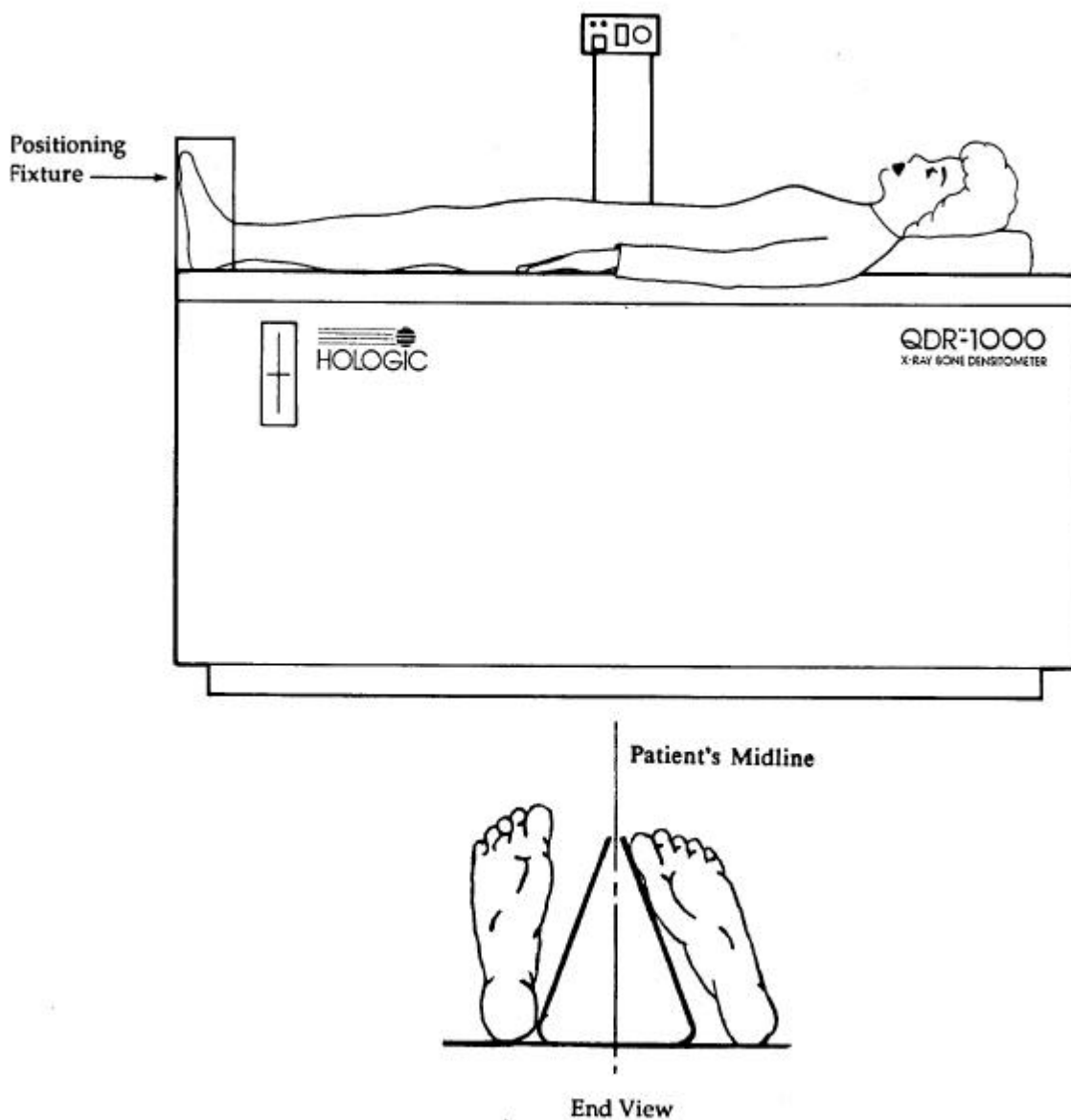
(Fuente: Manual de instrucciones del densitómetro Hologic QDR-1000TM).



Apéndice 2.

Colocación del paciente para la realización de la densitometría en zona de la cadera

(Fuente: Manual de instrucciones del densitómetro Hologic QDR-1000TM).



Foot to be examined should be placed in the positioning fixture.

Apéndice 3. Resumen de fracturas.

	Total mujeres	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5	Grupo 6	Grupo 7	Grupo 8
Inicio	127 fracturas: 9 Cadera 23 Muñeca 30 V. Dorsal 23 V. Lumbar 42 Otras	17 mujeres (38,6%) con 28 fracturas: 3 Cadera 5 Muñeca 5 V. Dorsal 4 V. Lumbar 11 Otras	7 mujeres (26,9%) con 9 fracturas: 3 Muñeca 1 V. Dorsal 5 Otras	7 mujeres (29,2%) con 8 fracturas: 2 Muñeca 4 V. Dorsal 1 V. Lumbar 1 Otras	6 mujeres (37,5%) con 7 fracturas: 1 Cadera 1 Muñeca 2 V. Dorsal 1 V. Lumbar 2 Otras	16 mujeres (53,3%) con 22 fracturas: 2 Cadera 4 Muñeca 6 V. Dorsal 3 V. Lumbar 7 Otras	6 mujeres (33,3%) con 7 fracturas: 2 Muñeca 1 V. Dorsal 2 V. Lumbar 2 Otras	16 mujeres (45,7%) con 28 fracturas: 2 Cadera 3 Muñeca 6 V. Dorsal 7 V. Lumbar 10 Otras	10 mujeres (28,6%) con 18 fracturas: 1 Cadera 3 Muñeca 5 V. Dorsal 5 V. Lumbar 4 Otras
Año 3	12 mujeres (5,26%) con 16 fracturas: 4 Cadera 2 Muñeca 3 V. Dorsal 2 V. Lumbar 5 Otras	5 mujeres con 5 fracturas: 1 Cadera 1 Muñeca 1 V. Lumbar 2 Otras	-	-	2 mujeres con 2 fracturas: 1 Cadera 1 Otras	2 mujeres con 2 fracturas: 1 Muñeca 1 Otras	-	2 mujeres con 2 fracturas: 1 Cadera 1 V. dorsal	3 mujeres con 5 fracturas: 1 Cadera 2 V. Dorsal 1 V. Lumbar 1 Otras
Año 4	7 fracturas: 1 V. Dorsal 2 V. Lumbar 4 Otras	3 mujeres con 3 fracturas: 2 V. Lumbar 1 Otras	1 mujer con una fractura: 1 V. Dorsal	-	-	1 mujer con una fractura: 1 Otras	-	-	2 mujeres con 2 fracturas: 2 Otras
Año 5	6 fracturas: 2 Cadera 2 V. Dorsal 1 V. Lumbar 1 Otras	1 mujer con una fractura: 1 V. Dorsal	-	-	-	2 mujeres con 2 fracturas: 1 Cadera 1 V. lumbar	1 mujer con una fractura: 1 V. Dorsal	-	2 mujeres con 2 fracturas: 1 Cadera 1 Otras
Año 6	10 mujeres con 12 fracturas: 1 Cadera 1 Muñeca 3 V. Dorsal 3 V. Lumbar 4 Otras	2 mujeres con 2 fracturas: 1 V. Dorsal 1 Otras	3 mujeres con 3 fracturas: 1 Muñeca 2 Otras	-	-	1 mujer con una fractura: 1 V. lumbar	-	2 mujeres con 3 fracturas: 1 Cadera 1 V. Dorsal 1 V. Lumbar	2 mujeres con 3 fracturas: 1 V. Dorsal 1 V. Lumbar 1 Otras
Total 6 años	41 fracturas: 7 Cadera 3 Muñeca 9 V. Dorsal 8 V. Lumbar 14 Otras	11 fracturas: 1 Cadera 1 Muñeca 2 V. Dorsal 3 V. Lumbar 4 Otras	4 fracturas: 1 Muñeca 1 V. Dorsal 2 Otras	-	2 fracturas: 1 Cadera 1 Otras	6 fracturas: 1 Cadera 1 Muñeca 2 V. Lumbar 2 Otras	1 fractura: 1 V. Dorsal	5 fracturas: 2 Cadera 2 V. Dorsal 1 V. Lumbar	12 fracturas: 2 Cadera 3 V. Dorsal 2 V. Lumbar 5 Otras

Apéndice 4. Valores densitométricos de la muestra total.

Columna lumbar	Inicio	Año 3	Año 6
BMD (g/cm ²)	0,7	0,749	0,747
T score	-3,08	-2,71	-2,73

Cadera total	Inicio	Año 3	Año 6
BMD (g/cm ²)	0,717	0,739	0,741
T score	-2,12	-1,97	-1,94

Cuello femoral	Inicio	Año 3	Año 6
BMD (g/cm ²)	0,619	0,630	0,629
T score	-2,73	-2,64	-2,61

Apéndice 5. Marcadores de remodelado óseo de la muestra total.

Marcadores totales	Inicio	Año 3	Año 4	Año 5	Año 6
DPD (nM/mM)		7,1	7,36	7,24	6,35
HP (mg/L)	32,25	26,83	23,28	21,81	26,83
FA (UIL)	79,95	72,02	100,56	122,62	126,01

Apéndice 6. Marcadores de remodelado óseo de la muestra total y por grupos .

DPD (mM/mM)	Año 3	Año 4	Año 5	Año 6
Total	7,1	7,36	7,24	6,35
Grupo 1	7,2	6,6	6,83	5,74
Grupo 2	6,86	6,39	6,43	6,43
Grupo 3	7,21	6,94	7,5	6,17
Grupo 4	8,79	7,51	7,95	7,07
Grupo 5	6,66	7,31	6,68	5,61
Grupo 6	7,2	8,31	7,13	5,91
Grupo 7	6,62	8,2	7,84	7,13
Grupo 8	7,16	8,04	8,09	7,17

HP (mg/L)	Inicio	Año 3	Año 4	Año 5	Año 6
Total	32,5	26,83			26,83
Grupo 1	31,98	29,77	22,65	19,59	20,8
Grupo 2	27,56	23,41	23,16	23,5	20,46
Grupo 3	36,55	31,49	25,15	21,73	20,16
Grupo 4	26,14	32,94	24,02	20,57	21,28
Grupo 5	33,29	25,53	23,93	26,77	20,92
Grupo 6	30,5	24,06	18,05	22,03	21,3
Grupo 7	34,2	24,34	23,09	18,78	18,54
Grupo 8	35,11	25,51	25,18	22,33	19,84

FA (UI/L)	Inicio	Año 3	Año 4	Año 5	Año 6
Total	79,95	72,02			126,01
Grupo 1	78,68	75,5	90,05	114,38	122,88
Grupo 2	83,27	61,44	74,55	114,6	133,71
Grupo 3	75,74	64,82	84,44	123,6	108,81
Grupo 4	75,43	73,21	82,07	145,66	133,45
Grupo 5	76,6	64,6	111,87	116	118
Grupo 6	86,35	84,11	94,12	123,21	130,92
Grupo 7	81,25	77,85	89,8	136,16	129,44
Grupo 8	82,2	74,31	93,65	135,34	135

Apéndice 7. Valores densitométricos del grupo 1.

Columna lumbar	Inicio	Año 3	Año 4	Año5	Año 6
BMD (g/cm ²)	0,687	0,725	0,731	0,718	0,749
T score	-3,22	-2,91	-2,9	-2,99	-2,73

Cadera total	Inicio	Año 3	Año 4	Año5	Año 6
BMD (g/cm ²)	0,671	0,695	0,689	0,696	0,709
T score	-2,34	-2,32	-2,37	-2,32	-2,2

Cuello femoral	Inicio	Año 3	Año 4	Año5	Año 6
BMD (g/cm ²)	0,574	0,590	0,584	0,599	0,595
T score	-3,19	-3,05	-3,10	-2,95	-2,98

Apéndice 8. Valores densitométricos del grupo 2.

Columna lumbar	Inicio	Año 3	Año 4	Año5	Año 6
BMD (g/cm ²)	0,691	0,739	0,747	0,742	0,73
T score	-2,88	-2,8	-2,7	-2,75	-2,88

Cadera total	Inicio	Año 3	Año 4	Año5	Año 6
BMD (g/cm ²)	0,723	0,754	0,74	0,757	0,731
T score	-2,09	-1,83	-2,0	-1,8	-2,02

Cuello femoral	Inicio	Año 3	Año 4	Año5	Año 6
BMD (g/cm ²)	0,618	0,642	0,642	0,654	0,635
T score	-2,54	-2,53	-2,51	-2,42	-2,60

Apéndice 9. Valores densitométricos del grupo 3.

Columna lumbar	Inicio	Año 3	Año 4	Año5	Año 6
BMD (g/cm ²)	0,685	0,741	0,743	0,736	0,749
T score	-3,03	-2,76	-2,76	-2,81	-2,72

Cadera total	Inicio	Año 3	Año 4	Año5	Año 6
BMD (g/cm ²)	0,704	0,731	0,741	0,726	0,744
T score	-2,23	-2,01	-1,94	-2,06	-1,92

Cuello femoral	Inicio	Año 3	Año 4	Año5	Año 6
BMD (g/cm ²)	0,626	0,640	0,647	0,636	0,642
T score	-2,68	-2,53	-2,46	-2,57	-2,48

Apéndice 10. Valores densitométricos del grupo 4.

Columna lumbar	Inicio	Año 3	Año 4	Año5	Año 6
BMD (g/cm ²)	0,728	0,766	0,786	0,774	0,773
T score	-2,91	-2,55	-2,33	-2,46	-2,46

Cadera total	Inicio	Año 3	Año 4	Año5	Año 6
BMD (g/cm ²)	0,756	0,789	0,797	0,792	0,789
T score	-1,81	-1,54	-1,47	-1,52	-1,54

Cuello femoral	Inicio	Año 3	Año 4	Año5	Año 6
BMD (g/cm ²)	0,651	0,659	0,657	0,667	0,667
T score	-2,43	-2,35	-2,34	-2,26	-2,26

Apéndice 11. Valores densitométricos del grupo 5.

Columna lumbar	Inicio	Año 3	Año 4	Año5	Año 6
BMD (g/cm^2)	0,695	0,756	0,744	0,735	0,728
<i>T score</i>	-3,23	-2,65	-2,76	-2,84	-2,9

Cadera total	Inicio	Año 3	Año 4	Año5	Año 6
BMD (g/cm^2)	0,735	0,754	0,756	0,744	0,738
<i>T score</i>	-1,99	-1,9	-1,81	-1,92	-1,97

Cuello femoral	Inicio	Año 3	Año 4	Año5	Año 6
BMD (g/cm^2)	0,631	0,631	0,652	0,624	0,619
<i>T score</i>	-2,63	-2,64	-2,39	-2,70	-2,74

Apéndice 12. Valores densitométricos del grupo 6.

Columna lumbar	Inicio	Año 3	Año 4	Año5	Año 6
BMD (g/cm^2)	0,698	0,738	0,731	0,749	0,753
<i>T score</i>	-3,16	-2,8	-2,86	-2,71	-2,67

Cadera total	Inicio	Año 3	Año 4	Año5	Año 6
BMD (g/cm^2)	0,734	0,75	0,755	0,77	0,772
<i>T score</i>	-2	-1,87	-1,82	-1,7	-1,68

Cuello femoral	Inicio	Año 3	Año 4	Año5	Año 6
BMD (g/cm^2)	0,633	0,644	0,639	0,660	0,656
<i>T score</i>	-2,64	-2,49	-2,55	-1,96	-2,38

Apéndice 13. Valores densitométricos del grupo 7.

Columna lumbar	Inicio	Año 3	Año 4	Año5	Año 6
BMD (g/cm ²)	0,698	0,738	0,735	0,73	0,737
T score	-3,18	-2,8	-2,84	-2,95	-2,8

Cadera total	Inicio	Año 3	Año 4	Año5	Año 6
BMD (g/cm ²)	0,711	0,74	0,736	0,727	0,736
T score	-2,23	-2,01	-1,98	-2,06	-1,94

Cuello femoral	Inicio	Año 3	Año 4	Año5	Año 6
BMD (g/cm ²)	0,615	0,629	0,626	0,615	0,619
T score	-2,80	-2,65	-2,68	-2,79	-2,71

Apéndice 14. Valores densitométricos del grupo 8.

Columna lumbar	Inicio	Año 3	Año 4	Año5	Año 6
BMD (g/cm ²)	0,729	0,789	0,774	0,771	0,774
T score	-2,91	-2,35	-2,53	-2,51	-2,51

Cadera total	Inicio	Año 3	Año 4	Año5	Año 6
BMD (g/cm ²)	0,743	0,753	0,771	0,777	0,763
T score	-1,96	-1,84	-1,69	-1,64	-1,8

Cuello femoral	Inicio	Año 3	Año 4	Año5	Año 6
BMD (g/cm ²)	0,644	0,647	0,662	0,665	0,656
T score	-2,51	-2,47	-2,32	-2,29	-2,40

